

THAYZ RODRIGUES CHAGAS

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE
SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL E MARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS DURANTE A QUIMIOTERAPIA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina em cumprimento a requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição, linha de pesquisa Estudo dietético e bioquímico relacionado com o estado Nutricional, sob a orientação do professor doutor Everson Araújo Nunes.

**FLORIANÓPOLIS
2014**

**Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.**

Chagas, Thayz Rodrigues

Efeito da Suplementação com óleo de peixe sobre o estado nutricional e marcadores inflamatórios em pacientes com neoplasias hematológicas durante a quimioterapia/ Thayz Rodrigues Chagas; orientador, Everson Araújo Nunes - Florianópolis, SC, 2014.145 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Neoplasias hematológicas. 2. Suplementação 3. Óleo de peixe. 4. Estado nutricional I. Nunes, Everson Araújo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Escreveu o poeta John Donne que "nenhum homem é uma ilha, um ser inteiro em si mesmo, todo homem é uma partícula do continente, uma parte da terra". Não seria possível fazer esta dissertação sem que muitas pessoas tivessem, de alguma forma, me auxiliado e se sacrificado por mim, razão pela qual a dissertação é tributada a todos eles, ainda que os esqueça de nominar. Agradeço primeiramente a Deus por me abençoar e tornar possível o desejo do meu coração. Agradeço aos meus pais, Homero Rodrigues Chagas e Terezinha Marlene Chagas Parizotto. Agradeço aos meus irmãos Thyago Rodrigues Chagas e Thonny Anderson Rodrigues Chagas, minha cunhada Marta Fath, em especial, minha querida tia Maria Aparecida Parizotto e minha priminha Maria Clara Moraes (in memoriam) por deixarem memórias de alegria no meu coração e TODA minha família, pelo carinho e apoio, sem vocês eu nada seria. Agradeço aos meus irmãos da Congregação Cristã no Brasil, pelas orações e pelos domingos abençoados. Agradeço as minhas queridas professoras da graduação, Silvia Renata Machado Coelho e Sofia Sesti que despertaram em mim o desejo pela carreira acadêmica e ao Instituto São Gabriel que em 2010 me deu a oportunidade de lecionar. Agradeço ao meu grande amigo e professor Dr. Hassan Mohamed Elsangedy que sempre me apoiou e me incentivou desde o início a continuar firme nesta carreira cheia de desafios. Agradeço também aos amigos da pós-graduação, Daniela Hauschild, Bruna Teles, Táбата Martins, Martha Machado, Morgana Keiber, Amanda Della Giustina, Adriana Motter, Ricardo Fernandes, Camila Amaral, Rafaela Grippa e Michel Mocellin, com quem dividi o caminhar e tive a oportunidade de aprender em cada seminário, confecção de trabalho e mesmo nas conversas de intervalo as experiências e comentários de cada um foram indispensáveis para a construção do trabalho. Agradeço ao "LIDoC team", a qual tenho grande orgulho de fazer parte desta equipe, minha amada "irmã" Amanda Marreiro, Katia Motta, Cristiane Santos, Priscila Francisco, Cristina Link Rüntzel, Carolina Camargo, Henver Brunetta, Francielle Batistton, Francielle Ferreira, Eduardo Lemes, Luiz Gonçalves, Bryanne Figueiredo, Beatriz Amaral, Marina Ruiz, Caroline Cavalli e Luiza Teixeira. Agradeço aos meus "velhos", "novos" e grandes amigos, Kassiano Rotta, Kassielle Barichello, Cheila Rotta, Michael Rocha, Dayanne Borges, Paula Oliveira, Susy Pagliarini, Andressa Ernsen, Thiago Oliveira, Raphael Granatto, Cleiton Oliveira, Alexandre Nigro, Rodrigo Lemanski, Rogério Bulhões, Mateus Santos, Vítor Angarten, Gustavo Dias, Raísa Leal, Stefanie Gruppe, Nadia

Favretto, Thaís Abatti, Priscila Leite, Marina Córdova, Daniele Dal Secco, Franciane Bobinski, Josiel Mack, Fabio Borges, Igor Coelho, Tátila Souza e Murilo Cerutti, pelos “happy hours”, constante incentivo, pela troca de ideias e experiências, mas, principalmente, pelo exemplo de vida e pelos ensinamentos que me passam a cada conversa, mesmo quando não é sobre a pós-graduação. Agradeço aos professores, Drs. Alex Rafacho, Anicleto Poli e Erasmo Trindade, exemplos de profissionais, dedicação e inteligência que tento seguir diariamente. Agradeço aos professores, Drs. Adair Roberto dos Santos Soares, André Báfica e Edson Santos, pela abertura, generosidade e disponibilidade estrutural para execução deste projeto. Agradeço a todos os professores e a coordenação do PPGN-UFSC, pelos ensinamentos passados ao longo destes dois anos e pelo esforço em tornar o PPGN cada vez melhor. São lições que levarei para a vida. Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de uma bolsa de estudos, com a qual foi possível dedicação exclusiva ao mestrado. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por acreditar na relevância da proposta e assim financiá-la. À empresa Phytomare® e ao professor César Damian pela doação das cápsulas de óleo de peixe. Agradeço aos membros da banca de avaliação, Dras. Maria Cláudia Santos da Silva, Elisabeth Wazlawik, Letícia Carina Ribeiro da Silva e Yara Maria Franco Moreno, que aceitaram prontamente a participar como membro da banca examinadora para defesa da dissertação. Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC (instituição e funcionários) e a equipe multidisciplinar da onco-hematologia do HU/UFSC, Dra. Joanita Angela Gonzaga, Dra. Giovanna Steffenelo, Dra. Fabiana Aldar, Dr. André Guedes, Dr. Bruno Vieira, Dra. Lee I-Ching, Mari Sioff, Tania Berndt, Eva Silva, Ana Helena, Chandra Cardoso, Renata Rudolf, Michele Dotto, Patrick Gaspareto, Claudete Marcon e Maria Aparecida Fagundes, pela atenção com que me distinguiram, por terem acreditado nesta parceria e pelo exemplo de carinho e atenção com cada paciente. Agradeço aos pacientes que fizeram parte deste trabalho, minha admiração e gratidão por vocês é eterna, pois aprendi a ter esperança quando tudo parece perdido, a manter o sorriso no rosto mesmo em grandes tempestades, a lutar até o fim mesmo que a batalha pareça eterna, a manter a cabeça erguida mesmo quando a empurram para baixo, a viver intensamente mesmo que o tempo seja curto, a agradecer a Deus a cada instante mesmo em grandes tribulações, aprendi que sem o amor e a caridade eu nada seria. Agradeço especialmente ao meu orientador, prof. Dr. Everson Araújo Nunes, pelos ensinamentos e pelo

exemplo de retidão, honestidade, postura e seriedade, como professor e pesquisador, aprendi com o senhor a fazer e viver ciência, que o método científico é a mais preciosa ferramenta já desenvolvida pelo intelecto humano, que com esforço, inteligência e habilidade podemos executar nossos projetos e que a “união faz a boa pesquisa”, afinal, o talento vence jogos, mas só o trabalho em equipe ganha campeonatos.

A todos deixo de coração, minha eterna gratidão.

RESUMO

Neoplasias hematológicas é um grupo heterogêneo de doenças malignas que incluem leucemias e linfomas. O tratamento inclui ciclos de quimioterapia entre outras abordagens. Assim, estes pacientes são comumente acometidos por efeitos colaterais dos fármacos utilizados. Dentre os aspectos clínicos que podem ser negativamente alterados nestes pacientes está o estado nutricional. Este pode ser prejudicado de forma significativa por razões ligadas à diminuição da ingestão alimentar, efeitos de mediadores inflamatórios e diretos dos fármacos sobre o comportamento e fisiologia do indivíduo. Estudos sugerem que lipídios contendo ácidos graxos docosaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA), podem potencialmente modular efeitos deletérios da quimioterapia atuando positivamente no estado inflamatório nutricional de pacientes com diferentes neoplasias. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação com óleo de peixe, durante nove semanas, sobre parâmetros do estado nutricional e inflamatório em pacientes com neoplasias hematológicas malignas. Vinte e dois pacientes com diagnóstico recente de leucemias ou linfomas atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), orientados a quimioterapia foram randomizados em grupo não suplementado (GNS) (n=13) e grupo suplementado (GS) com 2g/dia de óleo de peixe (n=9) durante nove semanas. Foram avaliados o estado nutricional, marcadores inflamatórios (proteínas de fase aguda e citocinas) e proporção de ácidos graxos plasmáticos, em dois momentos, antes (T0) e ao término das nove semanas (T1). Dentre os parâmetros antropométricos, o peso corporal dos pacientes do GNS diminuiu aproximadamente 2,5 kg vs. 0,1 kg do GS. A proteína C-reativa (PCR) mostrou redução maior no GS ($p<0,05$). Neste grupo, o risco inflamatório nutricional refletido pela relação PCR/albumina também reduziu em maior amplitude. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos sobre as citocinas plasmáticas e estado nutricional ($p>0,05$). Entretanto, os resultados oferecem informações clínicas importantes, sobre as características prognósticas do estado nutricional. A proporção plasmática do EPA aumentou significativamente no GS ($p<0,01$) e houve tendência ao incremento do DHA ($p=0,07$). Utilizando 2g/dia de óleo de peixe, pacientes com neoplasias hematológicas apresentaram leve atenuação da redução de peso corporal, diminuição mais pronunciada das concentrações séricas de PCR e redução mais pronunciada do risco inflamatório nutricional refletido pela relação PCR/albumina. Estes

parâmetros apontam para melhora do estado inflamatório-nutricional em indivíduos com neoplasias hematológicas suplementados com óleo de peixe.

Palavras chave: neoplasias hematológicas, suplementação, óleo de peixe, estado nutricional.

ABSTRACT

Hematologic malignancies are a heterogeneous group of malignancies including leukemias and lymphomas. The clinical treatment includes cycles of chemotherapy among other approaches. Thus, these patients are often compromised by side effects of the drugs used. Among the clinical aspects that may be adversely altered in these patients is the nutritional status. This can be significantly impaired for reasons related to decreased food intake, effects of inflammatory mediators and direct effects of chemotherapies on the physiology of the individual. Studies suggest that lipids containing docosahexaenoic (DHA) and eicosapentaenoic fatty acid (EPA) can modulate the responses to the deleterious effects of chemotherapy, potentially influencing the inflammatory nutritional status of patients with different malignancies. In this context, the aim of this study was to evaluate the effect of supplementation with fish oil for nine weeks, on parameters of nutritional and inflammatory status in patients with hematological malignancies. Twenty-two patients with newly leukemia or lymphoma diagnosed patients, at the University Hospital Professor Polydoro Ernani de Sao Thiago (HU), with prescribed chemotherapy were randomized into unsupplemented group (UG) ($n = 13$) and supplemented group (SG) (with 2g / day of fish oil ($n = 9$) for nine weeks). Were evaluated the nutritional status, inflammatory markers (acute-phase proteins and cytokines) and proportion of plasma fatty acids, in two occasions, before (T0) and after of the nine weeks (T1). Among the anthropometric parameters, body weight of patients UG decreased approximately 2.5kg vs. 0.1kg in the SG. C-reactive protein (CRP) ($p < 0.05$) and the CRP / albumin ratio showed larger reductions in SG. No significant differences were observed between groups on plasma cytokines and nutritional status ($p > 0.05$). However, the results provide important clinical information on the characteristics of nutritional status. The plasma proportion of EPA increased significantly in SG ($p < 0.01$) and there was a trend to the DHA ($p = 0.07$). In patients with hematological malignancies, the ingestion of fish oil caused mild attenuation of reduction in body weight, a more pronounced decrease in serum CRP concentrations and a more pronounced reduction of inflammatory nutritional risk. These parameters indicate improved inflammatory and nutritional status in patients with hematological malignancies supplemented with fish oil.

Key-words: Hematologic malignancies, supplementation, fish oil, nutritional state.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da produção de eicosanoides a partir dos ácidos graxos ômega-3(n-3) e dos ômega 6 (n-6).	48
Figura 2- Teor de ácidos graxos ômega 3 de peixes da costa brasileira em diferentes preparações.	49
Figura 3- Suposto modelo para o efeito de PUFA n-3 em <i>rafts</i> lipídicos.	51
Figura 4- Síntese de mediadores lipídicos a partir de AA, EPA e DHA.	53
Figura 5- Esquema simplificado da possível atividade anti-inflamatória dos PUFA ω -3.	59
Figura 6- Delineamento do estudo.	73
Figura 7- Fluxograma do recrutamento dos pacientes no estudo.	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação histológica da WHO de neoplasias de células B.....	34
Tabela 2- Classificação histológica da WHO de neoplasias de células T e Células exterminadoras naturais (NK).....	35
Tabela 3- Informação nutricional das cápsulas de óleo de peixe.....	71
Tabela 4- Caracterização dos pacientes da pesquisa por grupo experimental.....	92
Tabela 5- Parâmetros laboratoriais dos pacientes com neoplasias hematológicas malignas.....	94
Tabela 6- Parâmetros de estado nutricional dos pacientes com neoplasias hematológicas.....	95
Tabela 7- Parâmetros de estado nutricional dos pacientes com neoplasias hematológicas.....	96
Tabela 8- Parâmetros de estado nutricional dos pacientes com neoplasias hematológicas.....	97
Tabela 9- Parâmetros de sinais e sintomas clínicos dos indivíduos com neoplasias hematológicas.....	98
Tabela 10- Percentual (%) de ácidos graxos plasmáticos em pacientes com neoplasias.....	99

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- DHA ou EPA na melhora da citotoxicidade do fármaco antineoplásico em células de linhagem leucêmica (valores aproximados expressos em porcentagem (de 0 à 100%)).....	55
Quadro 2- Estudos relacionando a dose resposta e incorporação de PUFAS em células humanas.....	61
Quadro 3- Estudos relacionados à suplementação de óleo de peixe ou de EPA e DHA e neoplasias hematológicas malignas (linhagens de células leucêmicas e linfomas).....	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA – Ácido araquidônico
AGPI – Ácido graxo poliinsaturado
ALA - Ácido graxo α -linolênico
CBA – Cytometric beads array
COX – Enzima cicloxigenase
COX1 - Enzima cicloxigenase 1
COX2 – Enzima cicloxigenase 2
DHA – Ácido graxo docosaheptaenóico
DIP – 2,6 diisopropilfenil-docosaheptaenoamide
DNA – Ácido desoxirribonucleico
EPA – Ácido graxo eicosapentaenóico
FAB - Grupo Cooperativo Francês, Americano e Britânico
GLA – Ácido graxo γ -linolênico
GNS – Grupo não suplementado
GS – Grupo suplementado
HIV - Human Immunodeficiency Virus
HPLC – Cromatografia líquida de alta performance
HU – Hospital Universitário
IFN- γ - Interferon gama
IL – Interleucina
IMC – Índice de massa corporal
INCA – Instituto Nacional do Câncer
IPI – Índice de Prognóstico Internacional
IPIN – Índice de Prognóstico inflamatório nutricional
kDa – kilodaltons
LA – Leucemias agudas
LDGCB - O linfoma difuso de grandes células B.
LH – Linfoma Hodgkin
LLA – Leucemia linfocítica aguda
LLC – Leucemia linfocítica crônica
LMA – Leucemia mielóide aguda
LMC – Leucemia mielóide crônica
LNH - Linfomas Não-Hodgkin
LOX – Enzima lipoxigenase
LT – Leucotrieno
n-3 – Ômega 3
n-6 – Ômega 6
NF- κ B – Fator nuclear kappa B
OMS – Organização mundial de saúde

PCR – Proteína C-reativa

PG – Prostaglandina

PGE2 – Prostaglandina E2

PUFA – Ácidos graxos poli-insaturados

PPAR γ - proliferadores de peroxissoma gamma

TGF – Fator transformador de crescimento

TNF – Fator de necrose tumoral

TX – Tromboxano

USDA – Departamento de Agricultura dos EUA

WHO – World Health Organization

ω -3 – Ácido graxo poliinsaturado ômega 3

ω -6 – Ácido graxo poliinsaturado ômega 6

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	25
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	27
2.1 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS, EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO.....	27
2.2 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E ESTADO NUTRICIONAL.....	37
2.3 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	41
2.3.1 Citocinas (IL-1, IL-10 e TNF).....	42
2.3.2 PCR e Albumina.....	45
2.4 ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS.....	47
2.4.1 Caracterização dos ácidos graxos polinsaturados.....	47
2.4.2 Incorporação de ácidos graxos na membrana celular.....	50
2.4.3 Produção de mediadores lipídicos.....	51
2.5 USO TERAPÊUTICO DO ÓLEO DE PEIXE E ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS.....	53
2.5.1 Estudos “ <i>in vivo</i> ” e “ <i>in vitro</i> ” no câncer.....	53
3.1 OBJETIVO GERAL.....	67
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	67
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	69
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	69
4.2 AMOSTRA DO ESTUDO.....	69
4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	69
4.3.1 Confidencialidade.....	70
4.4 GRUPOS DE ESTUDO.....	70

4.5 CARACTERIZAÇÃO DO SUPLEMENTO NUTRICIONAL DO ÓLEO DE PEIXE.....	71
4.6 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	72
4.7 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS.....	73
4.7.1 Caracterização dos pacientes.....	73
4.7.2 Medicamentos utilizados na quimioterapia.....	74
4.7.3 Avaliação antropométrica.....	74
4.7.4 Avaliação do risco nutricional por meio do Índice de Risco Nutricional (do inglês: <i>Nutrition Risk Index - NRI</i>).....	75
4.7.5 Avaliação do Índice de Prognóstico Nutricional e Inflamatório – IPIN (por meio da relação proteína C-reativa/albumina).....	75
4.7.6 Coleta e preparo do material biológico.....	75
4.8 PARÂMETROS SANGUÍNEOS.....	76
4.8.1 Hemograma.....	76
4.9 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.....	76
4.9.1 Determinação da concentração de PCR e albumina.....	76
4.9.2 Determinação da composição de ácidos graxos plasmáticos....	77
4.9.3 Avaliação de citocinas plasmáticas.....	79
4.10 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	80
5 RESULTADOS.....	81
5.1 MANUSCRITO.....	81
5.2 ÍNTEGRA DO MANUSCRITO.....	81
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	109
REFERÊNCIAS.....	111
APÊNDICE A – Termo consubstanciado.....	133
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido....	135
APÊNDICE C – Orientações e Registro do Consumo das Cápsulas de Óleo de Peixe.....	140
APÊNDICE D – Formulário para Coleta de Dados.....	143

1 INTRODUÇÃO

Neoplasias hematológicas é um grupo heterogêneo de doenças malignas que afetam os precursores hematopoiéticos da medula óssea e gânglios linfáticos manifestando-se em várias partes do corpo, originárias de células de linhagem hematopoéticas (leucemias) e do sistema imunitário (mieloma/linfomas) e representam 8% do desenvolvimento neoplásico em seres humanos (PEREIRA et al., 2008).

Reconhecidamente, o componente inflamatório é um fator inerente às neoplasias. Deste processo participam células do sistema imunitário e mediadores inflamatórios por elas produzidos (ZHU; PAUL, 2008). Algumas citocinas envolvidas no processo inflamatório estimulam hepatócitos a sintetizar proteínas enquanto diminui a síntese de outras. As proteínas que têm sua síntese diminuída são denominadas de proteínas de fase aguda negativas, como por exemplo, a albumina. Já as que têm a síntese estimulada neste processo são chamadas de proteínas de fase aguda positiva, como por exemplo, a proteína C-reativa (PCR) (JAIN S; GAUTAM; NASEEM, 2011). A PCR é caracterizada como marcador do processo inflamatório e sua respectiva relação com a albumina e pré-albumina (dois marcadores do estado nutricional) expressam valores que são categorizados em uma escala que avaliam a intensidade da inflamação/desnutrição (INGENBLEEK; CARPENTIER, 1985).

As principais estratégias no tratamento das neoplasias hematológicas envolvem quimioterapia, radioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas, (MUSCARITOLI et al., 2007). O tratamento com fármacos quimioterápicos tem como objetivo destruir as células neoplásicas, porém afetam outras células de divisão rápida, entre elas, as células do trato gastrointestinal (EL-CHENNAWI et al., 2008). Entre os diversos efeitos adversos causados pelo tratamento anti-neoplásico destacam-se a presença de enjoos, náuseas, vômitos, mucosite, disfagia, diarreia, alterações no paladar e olfato que podem estar associados a alterações metabólicas e perdas nutricionais e consequente piora da qualidade de vida (GAROFOLLO; PETRILLI, 2006; RAVASCO et al., 2003).

O conteúdo de ácidos graxos (AGs) da nossa dieta tem profundas implicações fisiológicas (KALISH; FALLON; PUDEK, 2012). Estudos sugerem que lipídios contendo ácidos graxos (AGs) docosaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA), podem sensibilizar células cancerígenas ou tumores a fármacos antineoplásicos, preservando ou mesmo protegendo tecidos saudáveis (HAJJAJI;

BOUGNOUX, 2012; FAHRMANN et al., 2013) prevenindo efeitos deletérios da quimioterapia sobre a quantidade e funcionalidade de células imunitárias (BONATTO et al., 2010; PINHO et al., 2011), assim como a melhora do quadro clínico do paciente (VAN DER MEIJ et al., 2012).

A terapia nutricional pode ser encarada como um adjuvante no tratamento do câncer, de maneira que fornece nutrientes em quantidade adequada para manutenção das funções vitais e redução do risco de depleção das reservas corporais, situação esta, muito frequente em pacientes oncológicos devido aos efeitos colaterais indesejáveis advindos do tratamento e, ainda, devido ao próprio curso metabólico da doença. Ainda, pode contribuir por meio dos nutrientes essenciais (como os AGs poli-insaturados encontrados na dieta) capazes de modular positivamente respostas celulares e orgânicas, melhorando a tolerância ao tratamento, proporcionando melhor qualidade de vida (PINHO et al., 2011).

Segundo as recomendações nutricionais da *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (A.S.P.E.N. 2012) *Clinical Guidelines* a terapia nutricional com óleo de peixe durante o tratamento do câncer pode ser útil para estabilizar o peso dos pacientes com dieta oral de forma progressiva. Contudo, há poucos estudos em seres humanos comprovando os efeitos benéficos dessa terapia em pacientes com leucemias e linfomas durante o tratamento quimioterápico. Esses são necessários para determinar se a modulação desses lipídios poderiam atenuar a resposta imunitária e favorecer o estado nutricional.

Nossa hipótese é que a suplementação com 2g/dia de óleo de peixe preserve o estado nutricional em pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas durante a quimioterapia e que exista relação deste desfecho com mediadores inflamatórios sistêmicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS, EPIDEMIOLOGIA E TRATAMENTO

O câncer é uma doença crônica, constituindo um importante problema de saúde coletiva em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por aproximadamente 7,6 milhões de óbitos a cada ano e representa cerca de 13% de todas as causas de morte no mundo (ANON, 2002; WHO, 2013).

Neoplasias hematológicas é um grupo heterogêneo de doenças malignas, representam um grupo de mais de 100 doenças diferentes que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais que afetam os precursores hematopoéticos da medula óssea, manifestando-se em várias partes do corpo. Os órgãos mais envolvidos neste processo são: sangue, medula óssea, gânglios linfáticos, baço e fígado. As neoplasias dos tecidos hematopoéticos e linfóides representam um grupo grande e heterogêneo de doenças que variam quanto a gravidade clínica e a resposta ao tratamento (*National Cancer Institute*, 2014; WHO, 2011).

É uma doença complexa, envolvendo numerosas alterações na fisiologia da célula, o que em última instância conduz para tumores malignos. O crescimento anormal da célula é o ponto biológico final da doença e invasão de tecidos adjacentes e órgãos distantes por células tumorais é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes diagnosticados com câncer. (ANAND et al., 2008).

As leucemias representam um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas resultantes da proliferação descontrolada de células progenitoras da hematopoiese na medula óssea e/ou nos tecidos linfóides, as quais, posteriormente, à medida que evoluem, atingem a circulação periférica e podem se infiltrar em outros sistemas orgânicos (SWERDLOW et al., 2008).

De maneira geral, as leucemias são classificadas em agudas e crônicas de acordo com o grau de maturação das células, e em mielóides e linfóides dependendo da linhagem acometida (BAIN, 2003).

O estabelecimento de um diagnóstico preciso e indicativo de prognóstico, baseado na análise de fatores clínicos, biológicos, genéticos e moleculares, é um dos motivos do sucesso terapêutico em pacientes com leucemias agudas (LAs) (SWERDLOW et al., 2008). O fato de a leucemia ser uma doença genética faz com que a identificação das alterações nas células blásticas seja imprescindível para a identificação

de subgrupos de pacientes com características clínicas distintas que orientam o tratamento, a estratificação do prognóstico e a monitoração da resposta terapêutica (RUBNITZ; PUI, 1999). Assim sendo, em 2008, a OMS estabeleceu novos critérios para o diagnóstico de LA, no qual são considerados a origem e a linhagem celular, o estágio de maturação e o tipo de anormalidade citogenética ou molecular envolvida na patogênese da doença. A partir desses critérios, a OMS propôs uma nova classificação para neoplasias do sistema hematopoietico e linfóide, a qual estabeleceu sete subcategorias para as leucemias mielóides agudas (LMAs), descrito por Swerdlow et al., 2008, sendo elas:

1. LMA associada a anormalidades genéticas recorrentes.
2. LMA com alterações relacionadas com mielodisplásica
3. Neoplasias mielóides associadas ao tratamento.
4. LMA não categorizada nos itens anteriores.
5. Sarcoma mieloide.
6. Proliferação mieloide relacionada com síndrome de Down.
7. Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides.

Segundo a classificação da OMS de 2008, as leucemias linfocíticas agudas (LLAs) foram subdivididas em duas categorias: Leucemia/linfoma linfoblástica T (LLLA-T) e Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLLA-B). Essa última categoria foi subdivida em duas subcategorias, também descrito por Swerdlow et al., 2008.

1. Leucemia/linfoma linfoblástica B associada a anormalidades genéticas recorrentes.
2. Leucemia/linfoma linfoblástica B, não categorizada nos itens anteriores.

Essa classificação visa facilitar o progresso no entendimento e tratamento das neoplasias hematológicas e baseia-se na combinação dos aspectos citogenéticos, moleculares e clínicos associados aos dados morfológicos e imunofenotípicos (WHO, 2012).

As LAs caracterizam-se pela proliferação clonal acompanhada de bloqueio maturativo (anaplasia) variável, que possibilita a existência de diferentes subtipos de leucemias (ANJOS, 2000). Isso ocorre porque a célula que origina o clone neoplásico é um precursor cuja mutação causa perda da capacidade maturativa com consequente acúmulo de células jovens na medula óssea e/ou no sangue periférico (WANG; CHEN, 2000). Desse modo, a infiltração da medula é frequentemente acompanhada de neutropenia, anemia e plaquetopenia (PELLOSO et al., 2003). O processo neoplásico que dá origem ao clone leucêmico pode surgir em qualquer estágio do desenvolvimento celular, ou seja, em qualquer fase da hematopoese (LUSIS, 2000).

Dentre as LAs enquadram-se as LMAs (ANJOS, 2000) e LLA (HAMERSCHLAK, 2008). A LMA é o tipo de leucemia aguda mais comum em adultos, sendo mais comum em indivíduos do sexo masculino (BAIN, 2003), com aparecimento em torno dos 60 anos. (WHO, 2011) caracteriza-se como grupo heterogêneo de doenças clonais do tecido hematopoiético, caracteriza-se pelo crescimento descontrolado e exagerado das células indiferenciadas, chamadas “blastos”, de característica mieloide, esta neoplasia hematológica apresenta-se com uma variedade de tipos de células que podem ser observados no sangue e medula óssea.

Geralmente, o diagnóstico de LMA inicia-se a partir de uma suspeita clínica com características que incluem: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, febre em consequência de infecções, faringite, petéquias e outras manifestações hemorrágicas, dor óssea, hipertrofia gengival, lesões cutâneas. No hemograma apresentam: contagem de plaquetas e hemoglobinas baixas, contagem de leucócitos com variação de $< 1.000/\mu\text{L}$ a $200.000/\mu\text{L}$, contagem diferencial de células brancas anormais com neutropenia e presença de blastos, anemias normocrômica e normocítica, trombocitopenia podendo ser severa, baseando-se na avaliação do sangue periférico e da medula óssea. (BAIN, 2003).

Nas LLAs ocorre a produção descontrolada de blastos de características linfóides e no bloqueio da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas. Na maioria das vezes, a etiologia da LLA não é evidentemente originada a partir dos linfócitos primitivos, que podem se encontrar em diferentes estágios de desenvolvimento (HAMERSCHLAK, 2008).

A LLA é a neoplasia maligna mais frequente (70%) entre crianças menores de 15 anos, com um pico de incidência de 2 a 5 anos de idade (ECKER et al., 2009), mas pode aparecer em qualquer faixa etária, sendo mais comum em homens do que mulheres (OLIVEIRA; DINIZ; VIANNA, 2004). A incidência da LLA no adulto no mundo é 1/3 da incidência em crianças (OLIVEIRA; DINIZ; VIANNA, 2004).

Os sintomas da LLA são muito parecidos aos da LMA, como cansaço, falta de ar, sinais de sangramento, infecções e febre, aumento de gânglios, inflamação dos testículos, vômitos e dor de cabeça (HAMERSCHLAK, 2008).

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph) (HAMERSCHLAK, 2008). Este cromossomo é resultante da

translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosina quinase. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC e, quando hiperativa, desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo responsável pela oncogênese da LMC (HAMERSCHLAK, 2008). A descoberta dessa alteração molecular não apenas aprimorou o diagnóstico da LMC, mas possibilitou o desenvolvimento de terapias dirigidas contra esse defeito molecular, denominadas terapias alvo (TEFFERI et al., 2005). O aparecimento de sinais e sintomas na LMC é geralmente silencioso, muitos pacientes são diagnosticados por acaso em exames clínicos ou de sangue realizados por motivos diversos ou até para *check-up* (HAMERSCHLAK, 2008).

Embora a doença seja relacionada à presença de uma única alteração gênica, o quadro clínico é heterogêneo, tanto na apresentação clínica quanto na evolução (GORDON et al., 2003; BEUTLER, 2001), que pode ocorrer em três fases: crônica, acelerada e crise blástica (CORTES; KANTARJIAN, 2003). Na fase crônica ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação, de fácil controle na progressão da doença (CORTES; KANTARJIAN, 2003). Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (fase acelerada), progredindo para leucemia aguda ou crise blástica (CORTES; KANTARJIAN, 2003).

Apesar dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das leucemias ainda não estarem esclarecidos, a maioria dos casos estão associados a fatores predisponentes como: ambientais, genéticos, radiação ionizante, raio-x, substâncias químicas, exposição ao benzeno e seus derivados, quimioterápicos, dentre outros. Estudos e dados clínicos sugerem, que a obesidade pode ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças hematológicas (PAN, 2004). Corroborando com estes dados HOSNIJEH et al. (2013) apresentou associação entre IMC maior de 25,0 kg/m² e circunferência da cintura acima de 88 cm com maior risco de desenvolver leucemia mielóide em mulheres.

Infecções oriundas de vírus oncogênicos, assim como doenças genéticas (ex. Síndrome de Down), síndromes mielodisplásicas, doenças mieloproliferativas (LIESNER; GOLDSTONE, 1997; DOUER, 2003) e anormalidades citogenéticas (VARDIMAN; HARRIS e BRUNNING, 2002) também podem causar leucemia das células T do adulto (LIESNER; GOLDSTONE, 1997; DOUER, 2003). Algumas mutações em genes de células tronco parecem estar envolvidas com a patogênese,

resultando no desequilíbrio entre a superexpressão de proto-oncogênes (genes responsáveis pela multiplicação desordenada das células) e a inibição do gene supressor de tumor. Esse fenômeno leva a perda da regulação do ciclo celular e dos mecanismos de proliferação, diferenciação e morte celular programada causando a multiplicação descontrolada da célula-tronco, formando um clone de células leucêmicas (MARTINS; FALCÃO, 2000; FELSHER, 2004). Na hiperproliferação de células leucêmicas existe um risco aumentado de danos genéticos, promovendo a progressão da doença (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia do sistema linfo-hematopoiético, tem como característica o acúmulo progressivo de linfócitos B monoclonais, cuja etiologia é desconhecida (KEATING, 2002). Poucas informações existem referentes a fatores ambientais que possam ser atribuídos como causa da LLC e geralmente são considerados de fraca associação (KEATING, 2002).

Fatores genéticos hereditários têm sido sugeridos para a etiologia da LLC, diante das observações de maior prevalência da doença no ocidente e menor no oriente, maior frequência de LLC em famílias com maior risco para câncer e de casos familiares na LLC serem mais frequentes em comparação a outros tipos de leucemia e doenças linfoproliferativas crônicas (YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005).

Mundialmente, a incidência de leucemia é de 8-10 casos a cada 100.000 habitantes por ano, sendo maior a frequência entre os homens. As distribuições nas formas mais comuns são: 29% LLC, 14% LMC, 40% LMA e 17% LLA, sendo esta última mais comum entre as crianças, enquanto que as outras formas têm suas incidências aumentadas com a idade (POLLOCK et al., 2006). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2014) para o Brasil, no ano de 2014, estimam-se 5.050 casos novos de leucemia em homens e 4.320 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,20 casos novos para cada 100 mil homens e 4,24 para cada 100 mil mulheres, a região sul é o 10º mais frequente para homens (8,13 para cada 100 mil homens), e a oitava mais frequente para mulheres (6,30 para cada 100 mil). Santa Catarina tem uma taxa estimada de 7,08 casos para cada 100 mil homens e 5,79 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2014).

Linfomas são um grupo de neoplasias hematológicas malignas onde as células derivam de linfócitos provenientes da medula óssea (LOWRY; LINCH, 2013).

Apresentam clinicamente tumores sólidos do sistema imunológico e não são consideradas como doenças raras. O linfoma de Hodgkin (LH) é responsável por cerca de 10% de todos os linfomas, o restante são referidos como linfoma não-Hodgkin (LNH), que apresentam uma grande variedade nas características histológicas e clínicas, o que pode dificultar o diagnóstico (SHANKLAND; HANCOCK; ARMITAGE, 2012).

O linfoma de Hodgkin, assim chamado porque foi descrito pela primeira vez, em 1832, por Thomas Hodgkin, define-se como uma neoplasia do tecido linfóide caracterizada pela presença de células de Reed-Sternberg e/ou células de Hodgkin, inseridas num contexto inflamatório característico, constituído por estroma, linfócitos, eosinófilos e monócitos (YUN; LINCH, 2003). Geralmente ocorre em tecido ganglionar ou, mais raramente, em tecido extra-ganglionar, medula óssea, pulmão ou osso. As células de Reed-Sternberg constituem apenas 1 a 2% da população total de células, são células linfóides, que apresentam um núcleo multilobulado, com nucléolos eosinofílicos exuberantes, ao contrário, as células de Hodgkin apresentam um núcleo unilobulado (BEUTLER et. al., 2001).

A classificação histológica da OMS de 2001 divide o LH em dois grandes grupos: o LH nodular de predomínio de linfócitos e o LH Clássico (PILERI et. al.; 2002). O primeiro ocorre em cerca de 4-5% dos doentes, predominam os linfócitos B benignos e apresentam células gigantes diferentes das Reed-Sternberg, os linfócitos e histiócitos, que caracteristicamente apresentam núcleos multilobulados que clinicamente é o tipo histológico mais favorável. A forma mais comum de apresentação é a de adenomegalias localizadas nas cadeias cervicais, axilares ou inguinais (THOMAS et. al.; 2002).

É uma neoplasia com bom prognóstico. A taxa de sobrevivência aos cinco anos ultrapassa os 80%. De fato, a grande maioria dos doentes com LH são potencialmente curáveis, independentemente da apresentação inicial (TOWNSEND; LINCH, 2012).

Os sintomas clássicos são febre, suores noturnos, dispnéia, dor ganglionar após ingestão de álcool (apesar de estar presente em menos de 10% dos doentes), dor óssea associada e queixas respiratórias. Além de presença de adenomegalias não dolorosas, com localização característica nas cadeias ganglionares do pescoço, supraclaviculares e axilares. Pode ocorrer síndrome da veia cava superior por compressão por adenomegalias mediastínicas, embora não seja frequente. No hemograma é comum encontrar citopenia, granulocitose, trombocitose e depleção linfocitária (BEUTLER et. al., 2001).

O linfoma Não-Hodgkin representa um grupo heterogêneo de neoplasias linfoproliferativas (SIEGEL et. al.; 2011). Podem ser divididos pelo tipo de célula precursora da qual o linfoma teve origem: linfócitos B (são a forma mais comum, cerca de 85-90%), T ou naturais *killer*. (MARTINEZ-CLIMENT et. al. 2010; SWERDLOW et. al. 2008). São considerados três diferentes estágios de maturação de células B: centro pré-germinal, centro germinal e centro pós-germinal, a maioria dos linfomas de células B resultam de defeitos no centro germinativo e pós-germinal que são onde as células B se tornam células de memória e em seguida, continuam se desenvolvendo em células plasmáticas (GUERARD; BISHOP, 2012).

Este grupo diverso de doenças malignas geralmente desenvolve nos gânglios linfáticos, mas pode ocorrer em qualquer tecido (SWERDLOW et. al. 2008). De um modo geral estão clinicamente divididos em dois grupos: indolentes e agressivos, os primeiros são geralmente curáveis, apresentam linfadenopatia generalizada, lentamente progressiva, porém, tendem a se tornar mais resistentes à terapia ao longo da doença. O segundo grupo apresenta sintomas mais agressivos no início da doença, normalmente com crescimento rápido dos gânglios linfáticos e provavelmente, sem o tratamento adequado, levariam a óbito subitamente. No entanto, muitos são curáveis com a quimioterapia (LOWRY; LINCH, 2013).

Vários sistemas diferentes de classificação têm sido propostos e tentam agrupar estas neoplasias de acordo com as suas características histológicas. O sistema mais recente é a quarta edição da WHO descrita por Swerdlow et. al. 2008 nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1- Classificação histológica da WHO de neoplasias de células B.

<i>Neoplasias de células B maduras</i>
<p>Leucemia linfocítica crônica / Linfoma linfocítico de células pequenas, Leucemia pró-linfocítica de células B, Linfoma da zona marginal esplênica, Tricoleucemia, Linfoma/leucemia esplênicos, inclassificável: <i>Linfoma esplênico difuso de células pequenas da polpa vermelha,</i> <i>Tricoleucemia variante.</i> Linfoma linfoplasmacítico, Macroglobulinemia de Waldenström, Doenças de cadeia pesada, Neoplasia de células plasmáticas, Plasmocitoma solitário Ósseo, Plasmocitoma extraósseo, Linfoma de zona marginal extranodal de tecido linfóide associado à mucosa, Linfoma de zona marginal nodal, Linfoma folicular, Linfoma centrofolicular, primário cutâneo, Linfoma de células do manto. Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB): LDGCB rico em células T/ histiócitos LDGCB primário do sistema nervoso central (SNC) <i>LDGCB primário cutâneo, tipo da perna</i> <i>LDGCB Epstein–Barr virus (EBV) positivo do idoso</i> <i>LDGCB associado à inflamação crônica</i> Granulomatose linfomatoide Linfoma de grandes células B primário mediastinal (tímico) Linfoma de grandes células B intravascular Linfoma de grandes células B ALK positivo Linfoma plasmablastico <i>Linfoma de grandes células B originado de Doença de Castleman multicêntrica associada ao vírus HHV8</i> Linfoma de efusão primária Linfoma de Burkitt <i>Linfoma de células B, inclassificável, com aspectos intermediários entre LDGCB e</i> <i>Linfoma de Burkitt</i> <i>Linfoma de células B, inclassificável, com aspectos intermediários entre LDGCB</i> <i>Linfoma clássico de Hodgkin</i></p>

Fonte: SWERDLOW et. al. 2008. LDGCB - O linfoma difuso de grandes células B.

Tabela 2- Classificação histológica da WHO de neoplasias de células T e Células exterminadoras naturais (NK).

<i>Neoplasias de Células T e Células Exterminadoras Naturais (NK)</i>
Neoplasia de células T precursoras
<i>Leucemia/ linfoma T-linfoblástico precursor</i>
Neoplasia de células T maduras
<i>Leucêmica/ disseminada</i>
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia de grandes linfócitos granulares de células T
Leucemia de células NK agressivas
Leucemia/ linfoma de células T adultas
<i>Cutâneas</i>
Micose fungóide
Síndrome de Sézary
Linfoma anaplásico cutâneo primário
Linfoma de grandes células
Papulose linfomatóide
<i>Outras extranodais</i>
Linfoma extranodal de células NK/ T, tipo nasal
Linfoma de células T tipo enteropatia
Linfoma de células T hepatoesplênico
Linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea
<i>Nodais</i>
Linfoma de células T angioimunoblástico
Linfoma de células T periférico, não especificado
Linfoma de grandes células anaplásicas
<i>Neoplasia de linhagem e estágio de diferenciação incertos</i>
Linfoma de células NK blásticas

Fonte: JAFFE et al., 2001.

O risco de desenvolver LNH é maior (cerca de 80%) em estados de imunodeficiência adquirida, incluindo infecção por vírus HIV (do inglês - *Human Immunodeficiency Virus*). (GRULICH et. al, 2007) e em outras desordens geradas pelo sistema imunológico, como a artrite reumatoide (GAO et. al, 2009). Alguns agentes infecciosos têm sido associados com linfoma, como, vírus epsteine Barr (do inglês *epsteine Barr virus* - EBV) associado com o linfoma de Burkitt , e está presente em dois terços dos linfomas e o vírus da hepatite C (PARKIN, 2011; MASO; FRANCESCHI, 2006).

Existe uma forte relação entre *Helicobacter pylori* e linfomas associados à mucosa do tecido linfóide no estômago, estima-se que 3 % dos casos LNH em países desenvolvidos são devidos a infecção por *H. pylori* (PARKIN, 2011).

Uma variedade de produtos químicos, incluindo pesticidas, herbicidas e tinturas de cabelo, têm sido implicados, porém, não comprovados com a origem dos linfomas. Um pequeno aumento do risco de desenvolver LNH foi avaliado em irmãos de pacientes afetados e naqueles com índice de massa corporal elevada, porém, na maioria dos casos a causa é desconhecida. (ALTIERI; BERMEJO; HEMMINKI, 2005; LARSSON; WOLK, 2007).

A frequência dos subtipos específicos de linfomas varia substancialmente por região geográfica (SHANKLAND; HANCOCK; ARMITAGE, 2012). Segundo O INCA, estimam-se 4.940 casos novos de LNH em homens e 4.850 em mulheres para o Brasil, no ano de 2014. Tais valores correspondem a um risco estimado de 5,04 casos novos a cada 100 mil homens e 4,77 a cada 100 mil mulheres. Na região sul é o 11º mais frequente, (6,90 a cada 100 mil) nos homens. Em mulheres é o 12º mais frequente (5,61 a cada 100 mil). Santa Catarina tem uma taxa estimada de 5,87 casos para cada 100 mil homens e 4,53 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2013). O surgimento do HIV causou um adicional aumento na incidência de linfoma não-Hodgkin (SHANKLAND; HANCOCK; ARMITAGE, 2012).

Enquanto que para o LH estimam-se 1.300 casos novos em homens e 880 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,28 casos novos a cada 100 mil homens e 0,83 a cada 100 mil mulheres. Santa Catarina tem uma taxa estimada de 1,45 casos para cada 100 mil homens e 1,09 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2013).

São essenciais para a exata classificação do linfoma exames histopatológicos padrão, técnicas de imunohistoquímica e imunofenotipagem. Algumas entidades têm translocações

cromossômicas específicas, sendo útil a citogenética. Estudos de clonalidade são ocasionalmente necessários para estabelecer a presença de um clone maligno. Além dos testes necessários para o diagnóstico, estadiamento, prognóstico e a classificação precisa para o tratamento os pacientes devem ser avaliados quanto a sua capacidade para suportar a quimioterapia, que envolve exame clínico, avaliação da função cardíaca, renal e hepática (LOWRY; LINCH, 2013).

Os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado, e o objetivo inicial é a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas (HAMERSCHLAK, 2008).

As principais estratégias no tratamento das neoplasias hematológicas envolvem quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e transplante de células tronco-hematológicas (TCTH). Este pode ser alogênico, quando ocorre a transferência de células da medula óssea de um doador para outra pessoa, ou autólogo que envolve o uso da medula óssea do próprio paciente visando restabelecer a função das células hematopoiéticas após administração de quimioterapia em alta dose. Além desses, podem ser realizados transplante de células progenitoras do sangue periférico e transplante de sangue do cordão umbilical (ALMEIDA et al., 2005; AMOS; GORDON, 2005).

Quase todos os medicamentos quimioterápicos utilizados no tratamento dos linfomas e leucemias, podem induzir neutropenia em diferentes graus. A definição de neutropenia varia de instituição para instituição, mas geralmente é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor 500 células por microlitros (GUERARD; BISHOP, 2012).

Embora, seja necessária a busca de um índice terapêutico favorável, onde os benefícios sejam confrontados com a toxicidade aos tecidos saudáveis, isso é, muitas vezes, o ponto limitante na eficácia do tratamento (ALMEIDA et al., 2005; HAJJAJI; BOUGNOUX, 2012).

2.2 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E ESTADO NUTRICIONAL

A desnutrição pode ser definida como um estado de condição nutricional alterado, seja por déficit ou excesso, tem implicações distintas, está associado ao aumento do risco de eventos clínicos adversos tais como complicações ou morte. Desta forma, o cuidado nutricional é fundamental para o tratamento do câncer (DAVIES, 2005; LIS et al., 2012).

A obesidade tem recebido considerável atenção da comunidade médica devido seu impacto negativo sobre a saúde humana (CALLE; RODRIGUEZ ; WALKER-THURMOND; THUN, 2011). Em uma meta-análise, Larsson e Wolk relataram evidências epidemiológicas sugerindo que o excesso de peso corporal é um fator de risco para várias neoplasias hematológicas, incluindo leucemias, LNH e LH (LARSSON; WOLK, 2008).

Inicialmente, pacientes com neoplasias hematológicas podem não representar alterações no estado nutricional (MUSCARITOLI et al., 2007; CAPRA; FERGUSON; RIED, 2001), porém este quadro pode ser negativamente afetado tanto pela progressão do câncer como pela quimioterapia, que às vezes podem levar diretamente à hospitalização e a morte (IVERSEN et al., 2008).

Um ensaio clínico realizado por Alibhai et al., (2012), investigando exercício físico supervisionado em pacientes adultos recentemente diagnosticados com LMA submetidos à quimioterapia, apresentou média do IMC (índice de massa corporal) maior de 20kg/m^2 , sugerindo que os pacientes não apresentavam baixo peso no período do diagnóstico (ALIBHAI et al., 2012).

Outro estudo apresentado por Medeiros e colaboradores (2012) avaliando o IMC de 1.974 pacientes recentemente diagnosticados com LMA, mostrou que mais da metade destes, foram classificados com excesso de peso (segundo os pontos de corte da WHO, 2008) e um quarto, foram classificados como obesos.

A abordagem atual na terapia quimioterápica visa preservar tecidos não tumorais, através do desenvolvimento de fármacos que alvejam seletivamente as células neoplásicas (HAJJAJI; BOUGNOUX, 2012). Entre os fármacos mais utilizados em tratamentos de cancer, destacam-se o trastuzumab, que pode causar efeitos cardíacos secundários (CHEN et al., 2011), bevacizumab, pode causar hipertensão ou perfuração intestinal (RANDALL; MONK, 2010), rituximab (WINTER; HANCOCK, 2009) apresenta riscos de infecções ou reações imunológicas e cetuximab, induz toxicidade cutânea, que, apesar de “não fatal” pode afetar a qualidade de vida (LI; PEREZ-SOLER, 2009).

A administração de medicamentos quimioterápicos pode afetar indiretamente a ingestão de alimentos ou absorção (CAPRA; FERGUSON; RIED, 2001). Estes atuam de forma não específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as do trato gastrointestinal, capilares e as do sistema imunológico (ALMEIDA et al., 2005), induzindo sintomas gastrointestinais graves tais como náuseas, vômitos,

disfagia, anorexia, dor abdominal, diarreia, febre, estomatite, mucosite, saciedade precoce, aumento da taxa metabólica e alterações psicológicas (CAPRA; FERGUSON; RIED, 2001; BAYRAM et al., 2009; RAVASCO et al., 2003).

Estes efeitos colaterais, demonstrados pela literatura, geralmente aparecem imediatamente após a quimioterapia (PATLAN, 2009; MALIHI et al., 2013; FARRELL et al., 2012). Os pacientes podem limitar a sua ingestão de alimentos para evadir estes sintomas gastrointestinais (CAPRA; FERGUSON; RIED, 2001; RAVASCO et al., 2003).

Alguns estudos mostraram que 42-52% dos doentes apresentam náuseas e vômitos pós-quimioterapia sendo um problema significativo na prática clínica, apresentando um impacto profundamente negativo no aspecto social, físico, emocional e na qualidade de vida (GLAUS et al., 2004; MOLASSIOTIS et al., 2008).

No estudo realizado por Steinbach et al., 2009, a perda da função olfativa em pacientes submetidos à quimioterapia conduziu a um significativo declínio na capacidade do paciente de sentir o cheiro e sabor, reduzindo assim, a aceitação da dieta o que pode consequentemente resultar em uma nutrição deficiente, que consequentemente pode levar a uma redução da atividade imunitária do indivíduo (GAROFOLLO et al., 2006).

Alguns estudos apresentam o impacto do estado nutricional sobre o prognóstico do paciente com câncer. Sugerindo que a obesidade no momento do diagnóstico pode estar associada com a sobrevivência diminuída em algumas doenças malignas ou melhoras na sobrevida em outras. (KENNETH et al. 2012).

Um estudo realizado por Lynce et al, 2011, analisou a mudança de peso após o tratamento, em uma população adulta diagnosticada com linfoma. Os dados foram coletados a partir de 219 pacientes e analisados sequencialmente na visita inicial e aos 6, 12 e 18 meses. Houve um aumento progressivo de peso a partir da visita inicial a 6 meses (1,5% de aumento do peso corporal inicial), 12 meses (4,5%) e 18 meses (6,4%). Mais de 9% dos pacientes apresentaram ganho de peso superior a 20% durante o acompanhamento. Houve uma associação estatisticamente significativa entre a porcentagem de aumento no peso e idade, sintomas B (que incluem, sintomas sistêmicos de febre, suores noturnos e perda ponderal de peso a presença ou ausência de sintomas B tem significado prognóstico e é refletida no estadiamento destes linfomas) e índice de massa corporal (IMC).

Outro estudo recente, de coorte, retrospectivo, realizado por Brunner et al., 2013 com pacientes idosos diagnosticados com LMA recebendo quimioterapia, mostrou que a obesidade esta associada à sobrevivência do paciente. Achados similares foram encontrados no estudo de Kenneth et al. 2012, que avaliou um grupo de homens idosos recentemente diagnosticados com LNH e o excesso de peso ou obesidade (segundo as categorias do IMC, classificados pela WHO, 2008) seis meses e cinco anos após o diagnóstico, foi associado com melhor sobrevida. O oposto foi encontrado no estudo realizado por Castillho e colaboradores (2012), mostrando que pessoas obesas tem maior chance de desenvolver leucemia e que o aumento da mortalidade por leucemia em adultos foi maior em homens obesos.

A compreensão destes fatores otimizará a terapia em pacientes obesos e não obesos com câncer, entretanto, os autores acrescentam que estudos maiores e prospectivos são necessários para confirmar estes resultados e ainda elucidar o impacto do IMC sobre os resultados em pacientes submetidos a tratamento de doenças hematológicas malignas (BRUNNER et al., 2013; KENNETH et al., 2012).

É sabido que o IMC sozinho não é um parâmetro muito sensível para analisar o estado nutricional, porque ele ainda pode superestimar os resultados em pacientes com ascite ou edema (pois não diferencia massa gorda e magra), perda de peso intencional poderia ser um bom parâmetro para detectar desnutrição (KONDRUP et al., 2003; SANTARPIA et al., 2009; SANTARPIA; CONTALDO; PASANISI, 2011).

A mucosite gastrointestinal induzida pela quimioterapia em neoplasias hematológicas apresenta um importante problema oncológico e clinicamente, é caracterizada por uma gama de sintomas, incluindo ulceração, náuseas e vômitos, distensão abdominal, constipação e diarreia (KEEFE et al., 2007). Um estudo realizado por Gibson e Keefe, (2006), afirma que 50% dos pacientes com neoplasias apresentam um quadro clínico de diarreia induzido pela quimioterapia. Em um estudo de coorte, Stringer et al. (2013), demonstraram algumas alterações em vias de sinalização que ocorrem no intestino posterior ao tratamento quimioterápico, que incluem, a morte de células, a indução de respostas inflamatórias, alterações na microbiota intestinal, danos nas estruturas submucosas e infecções.

Estudos prévios usando terapia nutricional convencional sugerem que há bloqueio parcial do aumento de massa magra nos pacientes com câncer, devido às anormalidades metabólicas que

dificultam o anabolismo havendo perda de massa muscular (SKIPWORTH; FEARON, 2007).

Embora o quadro clínico possa ser parcialmente melhorado alguns meses após a quimioterapia, ainda assim, pode causar maior deterioração do estado nutricional e qualidade de vida (STEINBACH et al., 2009). No entanto, o tipo, gravidade e toxicidade da quimioterapia são determinados por vários fatores, como tipo de droga, dosagem, bem como a duração do tratamento e frequência (CAPRA; FERGUSON; RIED, 2001; RAVASCO et al., 2003).

Existem outros métodos de avaliação do estado nutricional em câncer, cada um com suas próprias vantagens e desvantagens, incluindo, a avaliação subjetiva global, análise de impedância bioelétrica, medições laboratoriais de albumina, pré-albumina, transferrina, parâmetros antropométricos, como perda de peso, circunferência muscular do braço, espessura da prega da pele e presença de edema e ascite (GUPTA; LIS, 2010).

2.3 NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A inflamação é uma resposta fisiológica essencial para a manutenção da homeostase e da recuperação dos tecidos após a lesão ou infecção. No entanto, a inflamação prolongada pode ser prejudicial e levar à destruição do tecido. Se, após a resposta inflamatória, houver a cura da agressão, os tecidos serão restaurados e as funções homeostáticas voltam ao normal, entretanto, caso o processo inflamatório agudo não seja resolvido, o processo torna-se crônico (NATHAN, 2002).

As alterações que ocorrem na fisiologia celular e no crescimento de células malignas, incluem: 1) a autossuficiência em sinais de crescimento, 2) insensibilidade a inibição do crescimento (anticrescimento), 3) sinais de evasão da morte celular programada (apoptose), 4) potencial replicativo ilimitado e 5) a invasão de tecidos e metástases (HANAHAAN e WEINBERG, 2011).

Na fase inicial do processo inflamatório, nas neoplasias, os neutrófilos são as primeiras células a migrar para os locais da inflamação. À medida que este progride, células da resposta imunitária são ativadas e atraídas para os sítios inflamados, por uma rede de sinalizações, envolvendo um grande número de fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas (citocinas quimiotáticas) (COUSSENS; WERB, 2002; NATHAN, 2002), mediadores de derivados lipídicos,

prostaglandinas (PGs) e leucotrienos (LTs). A prostaglandina E2 (PGE2), produzida pela cicloxigenase 2 (COX2), promove a iniciação e a progressão de neoplasias por estimular a proliferação celular, angiogênese, migração celular e invasão, enquanto inibe a apoptose (CHAPKIN et al., 2007). Por sua vez, fator ativador de plaquetas, espécies reativas de oxigênio (superóxido), derivados de aminoácidos (histaminas) e enzimas (metalopectidases de matriz) iniciam uma coordenada cascata inflamatória (COUSSENS; WERB, 2002; CALDER, 2012; CAO; PRESCOTT, 2002).

Quando uma resposta inflamatória ocorre, mecanismos de retroalimentação negativa são também ativados, como a secreção de citocinas anti-inflamatórias ou mediadores lipídicos, ativação de cascatas de sinalização pró-inflamatórias e inibição de células reguladoras. (CALDER, 2012). As células recrutadas para o processo inflamatório podem fortalecer e manter a defesa contra a infecção (COUSSENS e WERB, 2002). Mudanças na reparação de tecidos envolvem tanto moléculas pró-inflamatórias quanto moléculas anti-inflamatórias (MAIURI et al., 2004).

2.3.1 Citocinas (IL-1, IL-10 e TNF)

As citocinas desempenham importantes papéis na patogênese de vários cânceres via autócrina e/ou parácrina por diferentes mecanismos, sendo a sinalização mediada principalmente por tirosina cinases e fatores de transcrição (LIN; GRIVENNIKOV; KARIN, 2011).

Estes marcadores são produzidos por vários tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico, através da ativação de proteínas cinases, estimuladas por mitógenos (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000). Atuam especialmente por mecanismos parácrinos (em células vizinhas) e autócrinos (nas próprias células produtoras), são polipeptídios ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, variando entre 8 e 30 kilodaltons (kDa) (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000).

Diferentes tipos de células liberam a mesma citocina e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia (ZHANG, 2007). Ações similares podem ser desencadeadas por diferentes citocinas, e estas por sua vez, estimulam células-alvo a produzir mais citocinas (ZHANG, 2007). Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ligando-se a moléculas de superfície de membranas, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica, como o fator nuclear kappa B (NFκB), referindo aos fatores de transcrição da família Rel (LI; VERMA, 2002).

Estes são ativados por estímulos tanto fisiológicos quanto inflamatórios e, como resultado, podem estar envolvidos no processo de inflamação no câncer, devido à associação entre o NFκB e a indução de mediadores pró-inflamatórios e a promoção de sobrevivência das células por meio da indução de expressão de genes anti-apoptóticos (LI; VERMA, 2002).

Dessa forma, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência das células imunológicas, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (citocinas pró-inflamatórias) ou atenuar (citocinas anti-inflamatórias) a resposta inflamatória (CURFS; MEIS e HOOGKAMP, 1997; DRANOFF, 2004). Isto ocorre de acordo com o microambiente no qual estão localizadas. Algumas citocinas podem ter ações proinflamatórias, como as interleucinas (ILs), 1, 2, 6, 7, fator de necrose tumoral (TNF) entre outras, ou anti-inflamatórias (ILs 4, 10, 13) e fator transformador de crescimento β (TGF β) entre outras (CURFS; MEIS; HOOGKAMP, 1997; DRANOFF, 2004).

A IL-1 é produzida primariamente por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, como fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação. Existem dois tipos conhecidos: IL-1 α e IL-1 β , esta segunda, produz inflamação sistêmica através da ativação da COX2, com a formação de PGE2 no hipotálamo anterior, causando febre, o que retarda o desenvolvimento bacteriano (CURFS; MEIS; HOOGKAMP, 1997; DRANOFF, 2004).

A IL-10 é um polipeptídeo, citocina pleiotrópica, que pode exercer efeitos proliferativos ou inibitórios em células cancerígenas, indicando papel complexo na iniciação e progressão tumoral ou também, esta citocina pode inibir a produção de outras citocinas e a capacidade de apresentação de antígenos que induz a imunossupressão e auxilia as células tumorais a sobreviverem à vigilância imunológica (capacidade do organismo de manter a sua integridade, agindo contra agentes agressores e substâncias endógenas ou exógenas) (HAMIDULLAH; CHANGKIJIA; KONWAR, 2011).

Citocinas como IL-4, IL-13 e Interferon γ (IFN γ) e a própria autorregulação podem influenciar negativamente na produção de IL-10 (LIN; CALVANO; LOWRY, 2000; RAEBURN et al., 2002). A IL-10 pode atuar inibindo as citocinas pró-inflamatórias, como TNF e a IL-1 produzidas por linfócitos T, macrófagos e monócitos ativados, estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias (ZHANG, 2004). Também estão associados com o aumento da proliferação de mastócitos impedindo a produção de IFN γ pelas células

exterminadoras naturais ou células NK (do inglês *Natural Killer Cell*) (CURFS; MEIS; HOOGKAMP, 1997; ZHANG, 2004).

Após procedimento cirúrgico, trauma ou durante as infecções, o TNF α é um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória, embora sua meia-vida plasmática seja de apenas 20 minutos, é suficiente para provocar mudanças metabólicas e ativar outras citocinas distantes (CURFS; MEIS; HOOGKAMP, 1997; RAEBURN et al., 2002). Em altas concentrações o TNF α é um potente indutor de metabolismo muscular e caquexia, por estimular a lipólise e inibir a lipoproteína lipase (CURFS; MEIS; HOOGKAMP, 1997; RAEBURN et al., 2002).

O fator de necrose tumoral alfa, leva ao aumento da utilização de glicose pelas células musculares (causando redução da glicose sanguínea), supressão do apetite (podendo levar a perda de tecido muscular e adiposo) e inibição da contratilidade do miocárdio e dos vasos sanguíneos, promovendo a redução da pressão sanguínea (BALESTRIERI, 2008). Outras ações do TNF α consistem em: ativar a coagulação, estimular a expressão ou liberação de moléculas de adesão, eicosanoides, PGE2, fator ativador de plaquetas e influenciar a apoptose celular (CURFS; MEIS; HOOGKAMP, 1997; RAEBURN et al., 2002). Tanto TNF quanto a IL-1 β tem sido relacionadas com a ativação de vias que sinalizam a hipóxia (TANNO; MATSUI, 2011). A alta produção de TNF correlaciona-se com um pior prognóstico para pacientes com câncer, por estimular a produção intracelular de espécies reativas de oxigênio que podem danificar o DNA e levar a mutações genômicas (TANNO; MATSUI, 2011).

Alguns estudos têm fornecido dados para o papel da IL-10 na patogênese de linfomas de células B malignas (NACINOVIC-DULETIC et al., 2008; LECH-MARANDA et al., 2004).

Em estudo recente realizado por Correa e colaboradores (2013) em pacientes apresentando LMA, onde foram avaliadas algumas citocinas pró e anti-inflamatórias do plasma no momento do diagnóstico, foi observada produção anormal de citocinas próinflamatórias IL-6, TNF- α e anti-inflamatória IL-10. As baixas concentrações de IL-6 e altos níveis de IL-10 encontrados representaram fatores prognósticos favoráveis para a sobrevivência em pacientes com LMA, sugerindo que estes resultados suportam a ideia de que a desregulação de citocinas pode ser útil como um marcador para prever evolução clínica em pacientes com LMA.

Outro estudo realizado por Yan et al. 2011, com objetivo de utilizar uma ferramenta para melhor prognóstico, comparou os níveis

séricos de citocinas em pacientes apresentando LLC com pacientes saudáveis, pareados por idade. Dentre as citocinas avaliadas a IL-1 e TNF apresentaram valores estatisticamente aumentados nos pacientes com doença comparados com os pacientes saudáveis, enquanto que a IL-10 estava diminuída nos pacientes com leucemia.

Maranda e colaboradores investigaram a influência dos níveis elevados de TNF α e IL-10 na LLC como fatores prognósticos para doença. Eles utilizaram como pontos de corte, as medianas dos valores de ambas as citocinas dos próprios pacientes, comparados com as medianas das citocinas de indivíduos saudáveis, onde o valor das referidas citocinas foi significativamente mais baixo no grupo saudável. Os valores elevados de TNF α e IL-10 foram associados com os inúmeros fatores adversos, dentre eles, estadiamento da doença, idade, número de hemácias, leucócitos, plaquetas, que permitiram criar este modelo de prognóstico (MARANDA et al., 2012).

2.3.2 PCR e Albumina

As citocinas IL-1 β , TNF- α e IFN- γ estimulam células de Kupffer no fígado a produzirem IL-6. Esta citocina, por sua vez estimula os hepatócitos a sintetizar algumas proteínas enquanto diminui a síntese de outras. As proteínas que têm sua síntese diminuída sob os efeitos desta citocina são chamadas de proteínas de fase aguda negativas, como a albumina. Já as que têm a síntese estimulada neste processo são chamadas de proteínas de fase aguda positiva, como a proteína C-reativa (PCR) (JAIN; GAUTAM; NASEEM, 2011).

A proteína C-reativa e a alfa-1-glicoproteína ácida são caracterizadas como marcadores do processo inflamatório e respectiva relação com outros dois marcadores do estado nutricional (albumina e pré-albumina) e expressam valores que são categorizados em uma escala, avaliam a intensidade da inflamação/desnutrição, o método foi proposto em 1985 por Ingenbleek e Carpentier, caracterizado como Índice de Prognóstico Inflamatório e Nutricional (IPIN) (INGENBLEEK; CARPENTIER, 1985).

Inicialmente o IPIN foi usado em pacientes críticos, especificamente em portadores da Síndrome da Anorexia-Caquexia, e mostrou ser um sensível e específico marcador para detecção simultânea de mudanças recentes no estado nutricional e inflamatório (NELSON; WALSH, 2002). Ingenbleek e Carpentier (1985) sugeriram que o IPIN poderia ser usado no seguimento de outras situações de doença, tanto em adultos como em idosos (BONNEFOY et al., 1998). Em estudos com indivíduos

com câncer avançado (WALSH; MAHMOUD; BARNA, 2003), quando esses apresentaram anorexia e perda de peso, os escores de IPIN apresentaram-se aumentados e havendo correlação dos escores de IPIN com os níveis séricos de IL-6 e PCR (WALSH; MAHMOUD; BARNA, 2003).

Silva et al. (2012) ao suplementar 2g/dia de óleo de peixe encapsulado durante 9 semanas concomitante ao tratamento quimioterápico não observou diferença nos níveis de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer colorretal. Todavia, níveis séricos de PCR foram menores no grupo que recebeu o óleo de peixe (média de 3,4 mg/L no grupo suplementado vs. 13,0 mg/L no grupo não suplementado, $p=0,09$).

Em estudo realizado com pacientes diagnosticados com câncer gastrointestinal, foi observado que 73% apresentaram incremento no valor da PCR, e que 43% foram classificados como risco de complicações segundo a relação PCR/albumina (LIMA e MAIO, 2012). Outro estudo, realizado com pacientes sépticos em cuidados intensivos, observou que a relação PCR/albumina foi bom marcador de mortalidade em longo prazo (90 dias), em que relação superior a 2 mostrou maior sensibilidade e especificidade (RANZANI et al., 2013).

A concentração das proteínas séricas não são afetadas somente pelo balanço entre a síntese e degradação, mas também por mudanças na quantidade e na distribuição dos fluídos corporais, por mudanças na permeabilidade capilar, por perdas externas e por retorno linfático (FUHRMAN; CHARNEY; MUELLER, 2004).

A albumina do soro é geralmente utilizada para avaliar o estado nutricional, a gravidade da doença, a progressão da doença e o prognóstico, fornece um método simples de estimar desnutrição e inflamação (LAKY et al., 2008; GUPTA; LIS, 2010; SANTARPIA; CONTALDO; PASANISI, 2011) Apresentam importantes funções como transportadoras de hormônios substratos e vitaminas (PARRISH, 2006)

Os níveis séricos de albumina são utilizados como fator prognóstico no estado nutricional, pois são afetados por mudanças nos fluídos corporais que ocorrem após injúria e depleção nutricional. A albumina representa uma meia-vida em torno de 19 a 20 dias e seu aumento é lento e adequado para avaliar a variação do estado nutricional em longo prazo (RAGUSO; DUPERTUIS; PICHARD, 2003).

2.4 ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS

2.4.1 Caracterização dos ácidos graxos polinsaturados

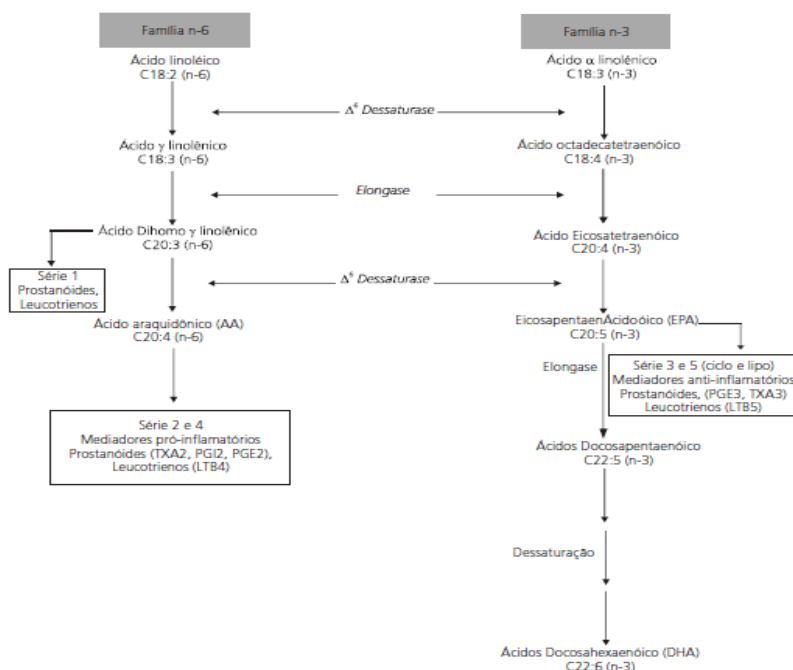
O interesse no estudo dos lipídios surgiu desde o Século XIX. Em 1972, após observar que os esquimós tinham baixa incidência de doenças cardiovasculares apesar de sua dieta conter um teor elevado de gordura, Bang e Dyerberg, sugeriram pela primeira vez, que os AGs da série ômega 3 (n-3) reduziam o risco de desenvolvimento de tais doenças (PRATES; MATEUS, 2002).

Na década de 60, em decorrência dos efeitos aterogênicos causados pelo consumo elevado de lipídios saturados, preconizou-se a substituição de grande parte dos ácidos graxos saturados da dieta, por ácidos graxos poli-insaturados (do inglês - *Poly Insaturated Fatty Acid* – PUFAs) e consequentemente, a substituição da manteiga, pela margarina, e da banha, por óleos hidrogenados (SILVA et al., 2005).

Entre os PUFAs, destacam-se duas famílias, n-3 e o ômega 6 (ω -6 / n-6), cada uma representada por um ácido graxo essencial, sendo o alfa-linolênico (ALA) n-3 e o linoleico (LA) n-6, conhecidos como essenciais, pois os seres humanos não podem sintetizá-los endogenamente, portanto, precisam obtê-los a partir da ingestão dietética (JUMP, 2002). O termo n-3 significa a posição da primeira insaturação ou dupla ligação no terceiro carbono, enumerado a partir do grupo metil terminal. O n-6 (LA, 18:2), é encontrado em óleos vegetais, sementes e nozes. O n-3 (ALA, 18:3) também deve ser consumido através da dieta, é encontrado em nozes, linhaça e óleos vegetais. Ambos, LA e ALA, podem ser metabolizados posteriormente em PUFAs, através de uma série de reações, o LA é metabolizado em ácido araquidônico (AA, 20:4 n-6) enquanto ALA pode ser metabolizado em ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) e ácido docosaexaenoico (DHA, 22:6 n-3) (ANDERSON; MA, 2009).

Embora ALA possa ser convertido em EPA e DHA endogenamente, isso não significa que não exista necessidade de suprimento exógeno desses AGs pela dieta. Isso se deve ao fato que as vias biossintéticas das famílias n-3 e n-6 compartilham uma mesma enzima, vital para a conversão de ALA em DHA e EPA, essa enzima tem maior afinidade por ALA, porém a presença de grandes quantidades de LA (devido à alta ingestão) o torna preferencial, ocasionando inibição da conversão de ALA (RUXTON et al., 2007).

Figura 1 - Esquema da produção de eicosanoides a partir dos ácidos graxos ômega-3(n-3) e dos ômega 6 (n-6).



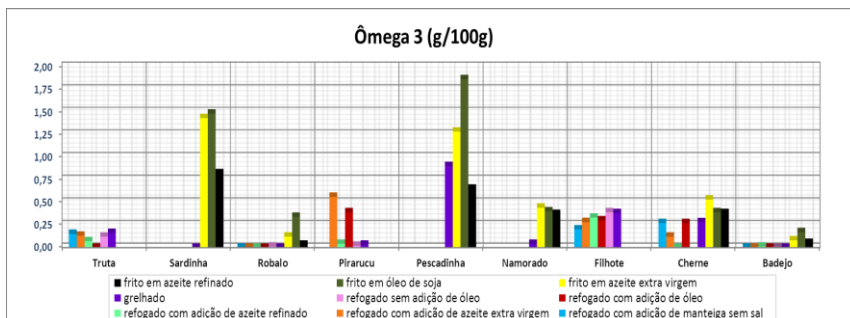
Fonte: Adaptado de GARÓFOLO; PETRILLI, 2006. Abreviações: TX-tromboxanos; PG- prostaglandinas; LT leucotrienos.

O EPA e DHA podem ser consumidos diretamente de fontes marinhas (ANDERSON; MA, 2009). Peixes contêm altas concentrações de PUFA's n-3, EPA e DHA (JOHANSSON et al., 2010), os peixes de origem marinha, como sardinha, salmão, arenque, truta e bacalhau, geralmente apresentam quantidades maiores de EPA que os peixes provenientes de água doce (GOMES; OLIVEIRA, 2010).

Cabe ressaltar que os teores de AGs n-3 encontrados nos peixes dependem também, em grande parte, da profundidade e da temperatura da água onde são encontrados, existe uma escassez de informações referentes aos níveis de AGs da série n-3, principalmente EPA e DHA, encontrados nas diferentes espécies de peixes da costa marinha brasileira (VISENTAINER et al., 2000). Entretanto, o instituto nacional de metrologia realizou um relatório em 2011 apontando o teor de n-3

dos peixes da costa brasileira em diferentes formas de preparação, representado na figura 2.

Figura 2- Teor de ácidos graxos ômega 3 de peixes da costa brasileira em diferentes preparações.



Quando os peixes foram preparados no modo grelhado, observou-se que a pescadinha apresentou o maior teor de n-3. No entanto, temos que nos atentar quanto a forma de preparo do peixe, que pode também aumentar o teor de gordura saturada do alimento, sendo assim, o consumo deve ser controlado.

Como existem poucas referências que apresentam o teor destes AGs nos alimentos, o artigo acima apresenta algumas limitações porque não dispõe do alimento cru para comparação e os diferentes tipos de peixes apresentados não tiveram (todos) o mesmo tipo de preparo.

A recomendação de consumo dos ácidos graxos ômega-3 para pessoas saudáveis segundo as DRI's (*Dietary Reference Intakes*, 2002), deve estar entre 0,6 a 1,6 g/dia. De acordo com o Institute of Medicine (2005), a ingestão adequada de LA para homens de 19 a 50 anos é de 17 g/dia e 14 g/dia para homens de 51 a 70 anos, para as mulheres a ingestão adequada é de 12 e 11 g/dia respectivamente. Com relação ao ALA, a ingestão adequada é de 1,6 g/dia para homens e 1,1 g/dia para as mulheres. A razão entre LA e ALA é importante, visto que esses AGs competem pelas mesmas enzimas para serem metabolizados. Não existe um limite máximo (UL) estabelecido, ainda, tomando como referência o balanço do consumo n-6:n-3, recomenda-se uma razão de 5:1 a 10:1 para adultos (*Institute of Medicine*, 2005). Em dietas ocidentais, a relação atinge 10 a 25:1, causando um desequilíbrio desses AGs no organismo (PERINI et al., 2010). A organização mundial de saúde (2003), orienta o consumo regular de peixe duas vezes por semana para

prevenção de doenças crônicas, prevendo que cada refeição forneça uma quantidade estimada de 200 a 500mg de EPA + DHA. Segundo as recomendações nutricionais da *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition - Clinical Guidelines* (A.S.P.E.N. 2012), durante o tratamento do câncer e no transplante da medula óssea, a suplementação oral de omega 3 pode ser útil para estabilizar o peso de pacientes com câncer de forma progressiva. Recomenda-se uma dose segura de até 2 g de EPA/dia para obter um possível efeito na redução de citocinas pró-inflamatórias, estabilização do peso e diminuição da taxa de perda de peso, apesar de não alterar o teor de a massa magra.

2.4.2 Incorporação de ácidos graxos na membrana celular

Os ácidos graxos, AA, EPA, DHA fazem parte da estrutura dos fosfolipídeos, que são componentes importantes das membranas e da matriz estrutural de todas as células (SIDDIQUI; HARVEY; ZALOGA, 2007). Além de seu papel estrutural, esses lipídeos podem também modular a função celular ao atuarem como mediadores intracelulares da transdução de sinais e como moduladores das interações entre células (SIDDIQUI; HARVEY; ZALOGA, 2007), incluindo a ativação das células T e transporte de proteínas e lipídios (PIKE, 2005).

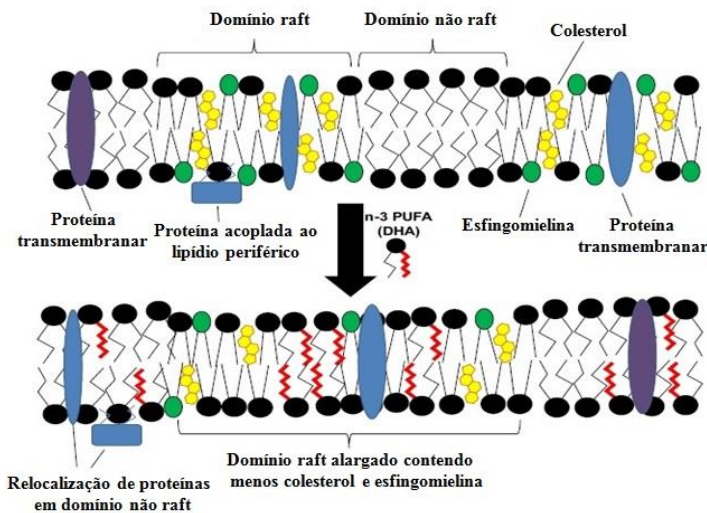
Os *rafts* lipídicos são domínios de membranas celulares que apresentam uma composição com característica mais rígida, sendo ricas em esfingolipídios e colesterol, diferentes das cadeias laterais dos fosfolipídios nas regiões não *rafts* (PIKE, 2003). Muitas proteínas envolvidas na transdução de sinais são predominantemente encontradas em *rafts* lipídicos (PIKE, 2003), estes, são potencialmente modificáveis pela dieta contendo AGs n-3, que incorporados nas regiões não *rafts* podem modular a estrutura e função das proteínas ligadas aos *rafts* domínios, deslocando principais proteínas de sinalização e alterando o tráfego intracelular de proteínas (STULNIG et. al, 1998; ROCKETT, 2011) conforme ilustra a figura 3.

Aumentando o tamanho de jangadas lipídicas, PUFA n-3 prejudicam o funcionamento eficiente de *rafts* lipídicos em células T, isto por sua vez suprime a ativação das células T (KIM et al., 2008), que é um potencial mecanismo pelo qual PUFA n-3 exercem função como agentes anti-inflamatórios, manifestando propriedades quimioprotetoras e regulação do ciclo celular (TURK, 2013).

Mediante suplementação, EPA e DHA são rapidamente incorporados nos fosfolipídios das membranas plasmáticas de vários tecidos e células (ARTERBURN; HALL; OKEN, 2006). Isso demonstra

necessidade de constante consumo de PUFA n-3 a fim de manter um efeito sobre os *rafts* lipídicos (SEO et al., 2006). Este mecanismo de ação pode potencialmente afetar estados de doenças complexas que dependem destes domínios (MICHEL; BAKOVIC, 2007).

Figura 3- Suposto modelo para o efeito de PUFA n-3 em *rafts* lipídicos.



Fonte: Adaptado de TURK; CHAPKIN, 2013. Abreviaturas: PUFA n-3: ácidos graxos poli-insaturados ômega-3.

Contudo, a composição dos fosfolípidos de membranas na forma de ácidos graxos é, em parte, determinada pela composição dos AGs n-3 e n-6 da alimentação (SIDDIQUI; HARVEY; ZALOGA, 2007). Dessa forma, a composição da gordura alimentar pode influenciar várias funções relacionadas à membrana, tais como: ligação de hormônios e atividades associadas a enzimas e transporte celular (SIDDIQUI; HARVEY; ZALOGA, 2007).

2.4.3 Produção de mediadores lipídicos

Uma das mais importantes funções dos AGs n-3 e n-6 é relacionada à sua conversão enzimática em eicosanoides (HARDMAN, 2004). Os eicosanoides têm várias atividades biológicas: modulam a resposta inflamatória e a resposta imunológica, e têm papel importante

na agregação plaquetária, no crescimento e na diferenciação celular (HARDMAN, 2004).

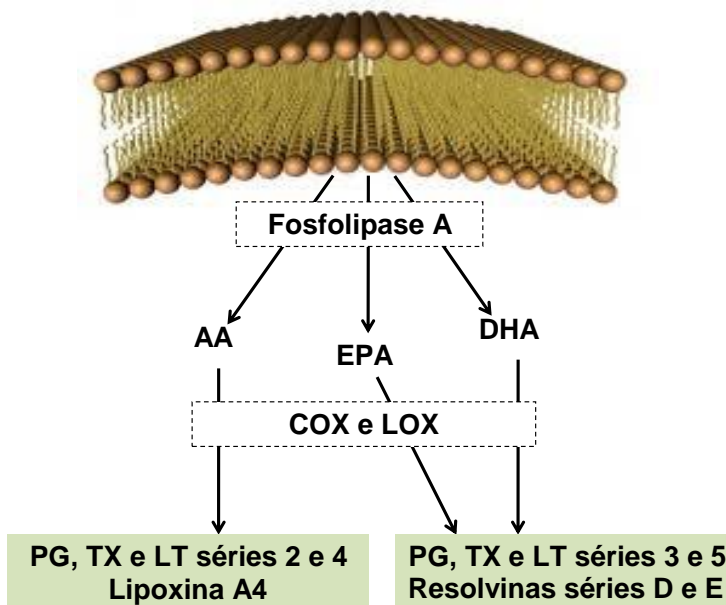
A produção de eicosanoides começa com a liberação dos AGs poli-insaturados da membrana fosfolipídica pela ação de várias fosfolipases liberadas da membrana, esses AGs servem como substratos para cicloxigenases (COXs) e lipoxigenases (LOXs) que agem nos AGs de 20 carbonos produzindo moléculas de sinalização celular: PGs, tromboxanos (TXs) e LTs, as prostaglandinas das séries dois e quatro, produzidas a partir do AA, tendem a ter ação pró-inflamatória e proliferativa na maioria dos tecidos (HARDMAN, 2004).

As prostaglandinas das séries três e cinco produzidas a partir do EPA e DHA têm efeito inflamatório e proliferativo menor, portanto são menos favoráveis ao desenvolvimento e ao crescimento de células cancerosas. As COXs têm duas isoenzimas: COX 1 e COX 2. A COX 1 é produzida normalmente pela maioria das células e a COX 2 é produzida como parte da resposta inflamatória. Se AGs n-3 estão disponíveis, eles serão usados como substrato pela COX 2, portanto, se os AGs n-3 forem incluídos na dieta e incorporados às membranas celulares, a sugestão é que possa ocorrer a redução da resposta inflamatória consequentemente das mudanças dos eicosanoides que são produzidos (HARDMAN, 2004; CALDER, 2009).

O EPA, série-E resolvinas, e DHA, série-D resolvinas e Protectinas D1, são compostos com ações que resolvem os processos inflamatórios: eles apresentam significativas propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras, diminuindo a inflamação e lesão mediada por células polimorfonucleares, granulócitos, envolvidos em muitas das doenças mais frequentes em humanos (SERHAN, 2006) (conforme ilustrado na figura 4).

O consumo de PUFA n-3 está relacionado à redução na incidência de doenças cardiovasculares, inflamatórias, câncer, hipertensão e à prevenção e tratamento de tumores e osteoporose (OLIVEIRA; SIMAS SANTOS, 2004; PISABARRO, 2006).

Figura 4- Síntese de mediadores lipídicos a partir de AA, EPA e DHA.



Fonte: Adaptado de CALDER; 2009.

2.5 USO TERAPÊUTICO DO ÓLEO DE PEIXE E ÁCIDOS GRAXOS ESSÊNCIAIS

2.5.1 Estudos “*in vivo*” e “*in vitro*” no câncer

Diferentes abordagens no tratamento nutricional têm sido utilizadas para promover uma alimentação capaz de corrigir os déficits observados em pacientes com câncer: orientação dietética, suplementos orais, nutrição enteral e parenteral e estimulantes do apetite (GARÓFOLO, 2002).

O termo "suplemento" normalmente se refere a compostos que podem ser utilizados em conjunto com um medicamento para o tratamento de doença que leva a um melhor resultado global ou da redução indesejável relacionado com os efeitos secundários da droga principal (YUEN SZE; GODFREY, 2009).

O desenvolvimento de abordagens que visam melhorar a toxicidade quimioterápica nas células neoplásicas enquanto que não afetam outras células saudáveis é um desafio em questão. Uma das abordagens ideais consiste em aumentar a sensibilidade ao fármaco às células neoplásicas e diminuir ou pelo menos não alterar a sensibilidade ao fármaco por células saudáveis (HAJJAJI; BOUGNOUX, 2012).

Os ácidos graxos são um conjunto extraordinariamente diversificado de moléculas que servem como fontes de combustível, componentes-chave da estrutura da célula, e moléculas que servem de segundos mensageiros bioativos. O conteúdo de ácidos graxos da nossa dieta tem profundas implicações fisiológicas (KALISH; FALLON; PUDER, 2012).

Alguns estudos em células de linhagem leucêmicas sugerem que os lipídeos contendo ácidos graxos docosaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA), podem sensibilizar células cancerígenas ou tumores a fármacos antineoplásicos, preservando ou mesmo protegendo tecidos saudáveis. Esses achados foram observados por Fahrman; Hardman (2013) que em recente publicação mostrou o aumento da quimio-sensibilidade de células neoplásicas ao tratamento quimioterápico com doxorrubicina, vincristina e fludarabina. Outros estudos podem ser observados no quadro 1, apesar destas evidências, seu uso na prática clínica vem sendo discutido (HAJJAJI; BOUGNOUX, 2012).

Quadro 1- DHA ou EPA na melhora da citotoxicidade do fármaco antineoplásico em células de linhagem leucêmica (valores aproximados expressos em porcentagem (de 0 à 100%).

LINHAGENS DE CÉLULAS LEUCÊMICAS HUMANAS				EXTENSÃO NA MELHORA DA TOXICIDADE DO FÁRMACO
Referência	Fármaco	Linhagem Celular	Ácido graxo	
Exposição concomitante das células ao fármaco e ácidos graxos por 2 dias				
Sturlan et al., (2003)	Trióxido de arsênio 1µM	HL-60	DHA 25 µM	75%
Sturlan et al., (2003)	Trióxido de arsênio 1µM	SH-1	DHA 25 µM	45%
Exposição concomitante das células ao fármaco e ácidos graxos por 2.5 dias				
Wirtitsch et al., (2009)	Trióxido de arsênio 1µM	HL-60	EPA 25 µM	52.5%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 50 µM	87.5%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 75 µM	92.5%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 100 µM	92.5%
Wirtitsch et al., (2009)	Trióxido de arsênio 1µM	SH-1	EPA 25 µM	20%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 50 µM	27.5%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 75 µM	20%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 100 µM	25%
Wirtitsch et al., (2009)	Trióxido de arsênio 1µM	Jurkat	EPA 25 µM	7.5%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 50 µM	12.5%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 75 µM	15%
	Trióxido de arsênio 1µM		EPA 100 µM	27.5%

Adaptado de Hajjaji; Bougnoux, 2012. DHA ou EPA na melhora da citotoxicidade do fármaco antineoplásico em células de linhagem leucêmica. A Citotoxicidade da droga foi avaliada pela mensuração da viabilidade celular (teste MTT, a incorporação de timidina, ou clonogenicidade). O grau do aumento da citotoxicidade da droga, expressa em%, foi calculado pela droga específica e as doses do ácido graxo, com a diferença na viabilidade celular (%) entre o tratamento com o medicamento sem DHA ou EPA, e o tratamento com o fármaco mais DHA ou EPA. Abreviaturas: MTT: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide teste). DHA, ácido graxo docosahexaenóico. EPA, ácido graxo ecosapentaenóico.

Quadro 1 - Continuação

LINHAGENS DE CÉLULAS LEUCÊMICAS HUMANAS				EXTENÇÃO NA MELHORA DA TOXICIDADE DO FÁRMACO
Referência	Fármaco	Linhagem Celular	Ácido graxo	
Exposição das células à droga por 24 horas após a pré-incubação de 24 horas com o ácido graxo				
De Lima et al., (2007)	Imatinib 340nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 100 µM	10%
De Lima et al., (2007)	Imatinib 510nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 100 µM	30%
Exposição das células à droga por 24 horas após a pré-incubação de 72 horas com o ácido graxo				
De Lima et al., (2007)	Imatinib 170nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 25 µM	30%
	Imatinib 170nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 50 µM	40%
	Imatinib 170nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 100 µM	87.2%
De Lima et al., (2007)	Imatinib 340nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 25 µM	32.5%
	Imatinib 340nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 50 µM	50%
	Imatinib 340nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 100 µM	60%
De Lima et al., (2007)	Imatinib 510nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 25 µM	40%
	Imatinib 510nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 50 µM	46%
	Imatinib 510nM	Bcr-Abl transfectadas HL-60	DHA 100 µM	47.5%

Adaptado de Hajjaji; Bougnoux, 2012. DHA ou EPA na melhora da citotoxicidade do fármaco antineoplásico em células de linhagem leucêmica. A Citotoxicidade da droga foi avaliada pela mensuração da viabilidade celular (teste MTT, a incorporação de timidina, ou clonogenicidade). O grau do aumento da citotoxicidade da droga, expressa em porcentagem (%), foi calculado pela droga específica e as doses do ácido graxo, com a diferença na viabilidade celular (%) entre o tratamento com o medicamento sem DHA ou EPA, e o tratamento com o fármaco mais DHA ou EPA. Abreviaturas: MTT: 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide teste). DHA, ácido graxo docosahexaenóico. EPA, ácido graxo ecosapentaenóico.

Outras investigações relataram maior eficácia da quimioterapia quando PUFAs da família n-3 são adicionados à dieta, sugerindo um potencial adjuvante para o tratamento das complicações secundárias associadas ao câncer, (VAUGHAN; HASSING; LEWANDOWSKI, 2013; MURPHY, et al., 2011).

No intuito de evitar as alterações no estado nutricional de pacientes com câncer, alguns estudos fazem uso de suplementos imunomoduladores, como é o caso do óleo de peixe, oferecido por meio de suplemento alimentar para pacientes com o diagnóstico de câncer de pulmão em quimioterapia, onde foi observada a manutenção do peso corporal e de massa livre de gordura (MURPHY et al., 2011). Resultados semelhantes foram observados em pacientes com câncer colorretal em quimioterapia, suplementados com 2g de óleo de peixe ao dia durante nove semanas (SILVA et al., 2012), assim como em pacientes pós ressecção tumoral de diversos locais, durante quimioterapia, recebendo a mesma dosagem citada no estudo anterior, porém em um intervalo de oito semanas (BONATTO et al., 2012).

No contexto do câncer, a administração de suplementos pode ser desejável para a redução das toxicidades hematológicas e não hematológicas inerentes aos agentes quimioterapêuticos convencionais, melhorando as condições fisiológicas, imunológicas e a saúde do paciente. (YUEN SZE; GODFREY, 2009).

Outro estudo relacionou a suplementação com óleo de peixe em pacientes com diagnóstico inicial de LLC para suprimir a ativação do complexo NF- κ B em leucócitos (FAHRMANN et al., 2013). Entretanto, são escassos os trabalhos que aplicaram a prescrição de óleo de peixe via oral a indivíduos portadores de neoplasias hematológicas malignas (BURNS et al., 1999; LAVIANO; MUSCARITOLI; ROSSI-FANELLI, 2005). Estes poucos estudos possuíam pequeno número de indivíduos em suas amostras o que inviabiliza a utilização dos dados obtidos para geração de recomendações clínicas.

Apesar da ausência de modelos experimentais com suplementação para sujeitos acometidos por neoplasias hematológicas, podem ser encontrados trabalhos que focaram o estudo sobre os efeitos *in vitro* de ácidos graxos n-3 presentes no óleo de peixe sobre células neoplásicas de origem hematopoiética (YAMAGAMI et al., 2009; DE LIMA; AMARANTE-MENDES; CURI, 2007). Nestes estudos foi demonstrado que principalmente o DHA pode possuir importantes propriedades citotóxicas para células derivadas de leucemia mieloide

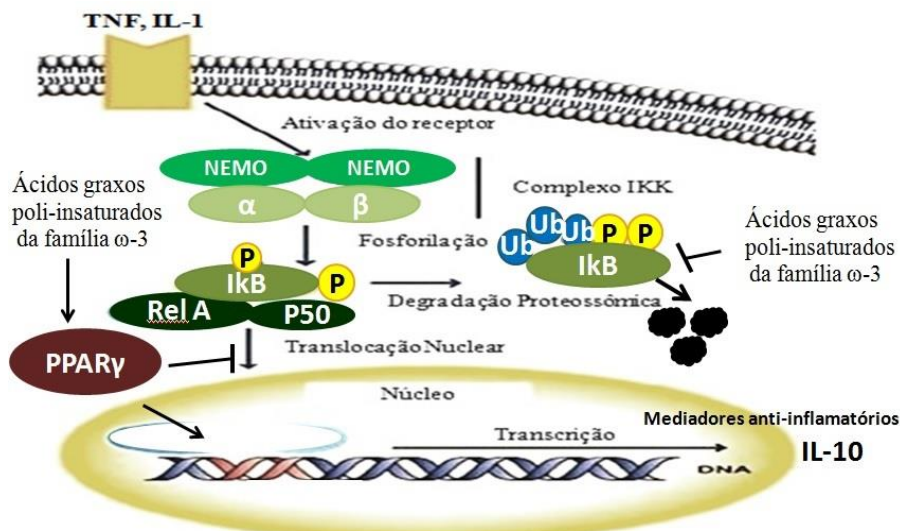
aguda (YAMAGAMI et al., 2009) e também potencializar a ação de quimioterápicos (DE LIMA; AMARANTE-MENDES; CURI, 2007).

Estudos com cultura de células, de linhagem humanas, demonstram que EPA e DHA podem inibir a produção de IL-1b e TNF α por monócitos (BABCOCK et al., 2002). Outros estudos experimentais e com indivíduos voluntários sadios indicaram que os AGs n-3 diminuíram a habilidade das células mononucleares de produzir TNF (ROYNETTE et al., 2004).

Alguns autores sugerem que PUFA ω -3 tem ações anti-inflamatórias, incluindo diminuição da quimiotaxia de leucócitos, adesão na expressão de molécula e produção de citocinas inflamatórias. Alguns destes efeitos são exercidos através da ativação diminuída do fator de transcrição pró-inflamatório NF κ B e, talvez, através do aumento da ativação do fator de transcrição anti-inflamatório da família de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gamma (PPAR γ) conforme ilustrado na figura 5. (VAN DEN BERGHE et al., 2003; CALDER, 2008; CALDER, 2012).

A ativação do NF κ B aumenta a expressão de dois genes responsáveis pela ligação das proteínas musculares à ubiquitina (BODDAERT; GERRITSEN; PINEDO, 2006) uma proteína que ao se ligar às proteínas do organismo direciona-as para os proteassomas, onde essas serão degradadas por enzimas proteolíticas. Quanto mais ubiquitinadas forem às proteínas, mais rapidamente elas serão degradadas, o EPA atua na proteólise por meio da inibição da via da ubiquitina-proteassoma (ROYNETTE et al., 2004).

Figura 5- Esquema simplificado da possível atividade anti-inflamatória dos PUFA ω -3.



NF κ B, Fator de transcrição nuclear kappa B. NEMO, essencial modulador do NF κ B, subunidade alfa e subunidade beta. RelA, família Rel dos fatores de transcrição - subfamília do NF κ B, p50, proteína 50, subunidade do NF κ B. IKK, I κ B quinase; I κ B, subunidade do Fator nuclear kappa B. P, fosforilada; Ub, sistema ubiquitina-proteassoma Fonte: Adaptado de PRAJAPATI et al, 2010.

A suplementação com óleo de peixe tem sido associada com a prevenção e tratamento em diversas neoplasias malignas, destacando o efeito do n-3 com a melhora do estado nutricional e a qualidade de vida (MACFIE, 2004; ELIA et al., 2006; FEARON et al., 2006; VAN DER MEIJ et al., 2012). Qualquer melhoria na capacidade de executar tarefas diárias, fadiga, fraqueza e saúde geral do paciente melhora a sua qualidade de vida, levando a um melhor prognóstico (MOSES et al., 2004; DONOHOE et al., 2011; VAN DER MEIJ et al., 2012).

Fritschi et al. (2004) através de um ensaio tipo caso e controle, investigaram a ingestão de peixe em indivíduos que desenvolveram leucemia, mieloma múltiplo e Linfomas, e observaram uma associação entre maior consumo de peixe fresco e efeito protetor para todas as neoplasias do estudo. Além disso, observaram que um maior consumo de energia e gordura está associado ao aumento do risco para o desenvolvimento destas neoplasias, entretanto quando maiores

proporções de energia e gordura são provenientes de peixe fresco foi observado menor risco para desenvolvimento destas doenças.

Enquanto ensaios clínicos em humanos são iniciados para determinar a capacidade dos AGs n-3 como intervenção na alteração do crescimento ou a resposta à quimioterapia de câncer, é essencial para determinar a ingestão de AGs n-3 o uso de métodos adequados na tentativa de correlacionar a eficácia do tratamento (POPPITT et al., 2005; DAMSGAARD; FROKIAER; LAURITZEN, 2008). O consumo alimentar é considerado o fator mais importante para determinação da concentração de PUFA n-3 nos fosfolipídios plasmáticos. Contudo, outros fatores como características genéticas, condições de saúde e de doença podem modificar a farmacocinética de AGs da dieta e como eles são incorporados no plasma e nos fosfolipídios da membrana celular (CORPELEIJN et al., 2006; TALUKDAR et al., 2010).

Alguns estudos prospectivos de populações saudáveis geralmente têm encontrado tendências inversas entre autorrelato da ingestão da dieta e concentração de PUFA n-3 em amostras biológicas dos voluntários (YUAN et al., 2001; YAMAGISHI et al., 2008). Desta maneira, é difícil distinguir com segurança entre os PUFA específicos n-3 (EPA, DHA) na dieta autorrelatada (MOZZAFARIAN; WU, 2012). Biomarcadores, como PUFA n-3 circulantes, podem refletir com maior segurança o consumo alimentar e processos biologicamente relevantes (por exemplo, a absorção, a incorporação ou o metabolismo) (MOZZAFARIAN; WU, 2012). Biomarcadores de n-3, incluindo plasma, têm sido avaliados e amplamente usados em diversos estudos, pois mostram boa correlação com a ingestão dietética e sensibilidade nas alterações em estudos com suplementação (SERRA-MAJEM et al., 2012). Os marcadores de curto prazo são os níveis séricos ou plasmáticos de AGs isolados ou constituintes de triacilgliceróis, que podem refletir o consumo de AGs da última refeição ou ainda, de ésteres de colesterol ou fosfolipídios, que reflete o consumo dos últimos dias (CANTWELL, 2000; ARAB, 2003). Estudos sugerem que a incorporação de ácidos graxos nas membranas de eritrócitos e glóbulos brancos pode ser um bom marcador a longo prazo. (FABER et al., 2011; ARSHAD et al., 2013; FAHRMANN et al., 2013).

Uma medida comumente utilizada como marcador da suplementação pela ingestão dietética e incorporação de AGs em espécies de células é a análise da composição lipídica por ensaio cromatográfico, um procedimento relativamente não invasivo (POPPITT et al., 2005; DAMSGAARD; FROKIAER; LAURITZEN,

2008). O quadro 2 apresenta alguns estudos relacionados a incorporação dos PUFA em células humanas.

Quadro 2- Estudos relacionando a dose resposta e incorporação de PUFAS em células humanas.

Autor	Desenho	Efeito dose resposta de incorporação
FABER et al., (2011)	Suplementação em pacientes saudáveis com um composto contendo 2,4g de EPA e 1,2g de DHA durante 7 dias (os pacientes foram acompanhados durante todos os dias de intervenção).	Houve ↑ progressivo do momento basal ao momento final, de n-3 na incorporação dos fosfolipídios plasmáticos, células brancas e hemácias.
FABER et al., (2013)	Estudo clínico com suplementação de um composto contendo 2,4g de EPA e 1,2g de DHA em pacientes submetidos a radioterapia durante 7 dias.	O grupo suplementado apresentou ↑ significativo das concentrações de EPA, DHA e n-3 nos fosfolipídios plasmáticos, células brancas e hemácias comparados com eles próprios e com o grupo que não recebeu a suplementação e reduziu os níveis séricos de PGE ₂ .
HARRIS et al., (2013)	Estudo clínico piloto com pacientes saudáveis suplementados com EPA e DHA (total=3,6g) comparando os efeitos agudos em hemácias e plasma em um período de 24 horas.	A alta dose do suplemento ↑ a concentração de EPA e DHA em membranas plasmáticas, mas não em hemácias, sugerindo que é necessário mais tempo para elas serem incorporadas.
FAHRMANN et al., (2013)	Estudo clínico piloto, em pacientes com LLC, suplementando com n-3 com o aumento gradual da dose, (2,4 / 4,8 e 7,2g/dia) durante 12 meses.	Os resultados comprovaram ↑ progressivo da dose com aumento das concentrações de EPA e DHA nos fosfolipídios plasmáticos. Ao final do estudo quando deixaram de suplementar os valores plasmáticos diminuíram significativamente.
RAATZ et al., (2013)	Estudo de intervenção dietética aumentando gradativamente porções de peixe em pacientes saudáveis.	A medida que a porção de peixe foi ↑ na dieta, as concentrações de DHA e n-3 ↑ na incorporação de fosfolipídios plasmáticos, enquanto houve ↓ do n-6.

Fonte: o autor. Abreviação PUFAS: Ácidos graxos poli-insaturados. EPA: ácido graxo ecosapentaenóico. DHA: ácido graxo docosahexaenóico.

Alguns estudos recentes apontam os benefícios da suplementação com AGs n-3 em pacientes com diferentes tipos de câncer, como realizado por Finocchiaro e colaboradores, que investigaram o efeito do EPA e DHA nas condições inflamatórias, oxidativas e estado nutricional em pacientes com câncer de pulmão em quimioterapia, suplementando óleo de peixe contendo, 510 mg de EPA e 340 mg de DHA, durante 66 semanas. Foi observado diminuição progressiva da proteína C reativa e IL-6, estabilização nos níveis de espécies reativas de oxigênio e aumento de peso corporal no grupo suplementado (FINOCCHIARO et al, 2012).

Outro estudo investigou os efeitos do óleo de peixe contendo (2,02 g de EPA e 0,92 g de DHA) durante cinco semanas, na qualidade de vida, desempenho de força e atividade física em pacientes com câncer de pulmão em tratamento multimodal (quimioradioterapia). O grupo intervenção apresentou resultados significativamente maior nos parâmetros qualidade de vida, função física e cognitiva (VAN DER MEIJ et al., 2012).

Corroborando com esses dados, Vaughan, Hassing e Lewandowski (2013), em revisão sobre a atuação dos AGPIs sobre a terapia antineoplásica, analisaram estudos clínicos e observacionais incluindo diferentes tipos de neoplasias malignas. Concluíram que o uso de suplementos contendo EPA e DHA, com base no suficiente respaldo científico existente, pode exercer um potencial efeito adjuvante no tratamento quimioterápico e pode ajudar a melhorar algumas das complicações associadas às neoplasias malignas, como o comprometimento do estado nutricional. Sugeriram que a suplementação de óleo de peixe com dose superior a 3 g/dia ou de EPA/DHA com dose de EPA superior a 1g/dia e de DHA maior do que 0,8 g/dia esteja associada a desfechos clínicos positivos.

Estudos relacionados à suplementação de óleo de peixe ou de EPA e DHA em células leucêmicas e linfomas “*in vivo*” são escassos, a maioria dos estudos é “*in vitro*” como apresenta o quadro a seguir.

Quadro 3- Estudos relacionados à suplementação de óleo de peixe ou de EPA e DHA e neoplasias hematológicas malignas (linhagens de células leucêmicas e linfomas).

Quadro 4- Estudos relacionados à suplementação de óleo de peixe ou de EPA e DHA e neoplasias hematológicas malignas (linhagens de células leucêmicas e linfomas).

AUTOR	DESENHO	OBJETIVOS	RESULTADOS PRINCIPAIS
OGILVIE et al., (2000)	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado com 32 cães com linfoma linfoblástico em tratamento com doxorubicina. Um grupo recebeu dieta com óleo de peixe e arginina, e o outro recebeu a mesma dieta, porém, com óleo de soja. Todos foram acompanhados por 12 meses.	Avaliar a ação dos AGPIs ômega-3 sobre parâmetros metabólicos e inflamatórios, qualidade de vida, intervalo livre de doença e tempo de sobrevivência para cães com linfoma linfoblástico tratados com doxorubicina.	GS: ↑ EPA e DHA séricos associado à normalização dos elevados níveis de ácido láctico sanguíneo; associação entre DHA sérico e > intervalo livre de doença e sobrevida.
GILLIS et al., (2002)	Estudo <i>in vitro</i> com células leucêmicas HL60 incubadas com EPA e/ou GLA.	Determinar se o EPA e GLA, sozinho ou em combinação, podem provocar a morte celular por apoptose na leucemia promielocítica humana em células HL-60.	EPA e GLA (sozinhos ou associados) induzem apoptose.
CHIU, WONG e OOI, (2004)	Estudo <i>in vitro</i> com células leucêmicas HL60 incubadas com DHA a partir da microalga enriquecida <i>Cryptocodinium cohnii</i> (ADHA)	Investigar a função do DHA enriquecido (ADHA) no controle do crescimento celular e o seu mecanismo na leucemia HL-60 de células humanas.	Células incubadas com ADHA induziram o controle do crescimento celular e apoptose em células humanas na leucemia HL-60.

Fonte: O autor. Abreviaturas: EPA: ácido graxo ecosapentaenico, DHA: ácido graxo docosaenoico. GLA- ácido γ -linolenico, 2,6-di-isopropilfenil-docosaenoamide (DIP-DHA).

Quadro 3 – Continuação.

AUTOR	DESENHO	OBJETIVOS	RESULTADOS PRINCIPAIS
MANNINI et al., (2009)	Estudo <i>in vitro</i> com linhagens de linfomas de células T apresentando diferentes potenciais metastáticos transplantadas em murinos alimentados com dieta enriquecida com óleo de peixe e óleo de milho.	Investigar a disseminação metastática de diferentes linhagens de linfomas de células T transplantados em animais alimentados com dieta enriquecida com óleo de peixe e óleo de milho.	Linhagem S11 (↑ capacidade metastática) + óleo de peixe: infiltração no baço e ↑ em 8x do peso desse órgão, comparado aos animais normais alimentados com a mesma dieta. Também, ao final do estudo, apresentaram caquexia. Nos alimentados com óleo de milho, observou-se somente um discreto ↑ peso do baço. Linhagem 164T2 (↓ capacidade metastática): não foram observados os mesmos efeitos com ambas as dietas.
VARNEY; HARDMAN; SOLLARS, (2009)	Estudo com camundongos híbridos (FVB X sv 129) alimentados com dietas enriquecidas com óleo de peixe ou óleo de milho do desmame ao 60º dia	Investigar o papel dos AGPIs ômega-3 no controle da proporção de células progenitoras mieloides na medula óssea de ratos.	GS: ↓ frequência de células progenitoras mieloides e > diferenciação de células progenitoras específicas na MO, sem afetar adversamente a contagem de leucócitos.
YAMAGAMI et al., (2009)	Estudo <i>in vitro</i> , células KG1 (tipo indiferenciado de LMA) foram incubadas com DHA por 96 h.	Investigar o efeito do DHA sobre as células KG1 a fim de explorar o potencial deste AG como terapia adjuvante para LMA.	Nas células tratadas com DHA houve ↓ progressiva da viabilidade, fragmentação do DNA e ↑ expressão de Anexina V, demonstrando que DHA induziu essas células à apoptose. Além disso, ocorreu > expressão da proteína Bax e ↑ da razão Bax/bcl-2.

Fonte: O autor. Abreviaturas: EPA: ácido graxo ecosapentaenico, DHA: ácido graxo docosaenoico. GLA- ácido γ -linolenico, 2,6-di-isopropilfenil-docosaenoamide (DIP-DHA).

Quadro 3 – Continuação.

AUTOR	DESENHO	OBJETIVOS	RESULTADOS PRINCIPAIS
JOHANSSON et al., (2010)	Estudo com modelo de linfoma agressivo de linfócitos T. Camundongos foram randomizados em três grupos recebendo diferentes dietas: ração com óleo de peixe; com óleo de milho e padrão sem aditivos por 12 meses.	Investigar os efeitos dos AGPIs ômega-3 sobre o tempo de progressão da doença e sobrevivência de animais geneticamente propensos a desenvolver linfoma de células T agressivo.	Grupo óleo de peixe: retardo na progressão da doença, < probabilidade de morte e > tempo livre de sintomas do que o grupo dieta padrão. No grupo óleo de milho não foram observadas alterações.
CECCARELLI et al., (2011)	Estudo <i>in vitro</i> com células leucêmicas pró-monocíticas U937 incubadas com vários AGs, entre eles, EPA e DHA por 24 h.	Explicar os mecanismos moleculares pelos quais os PUFA's afetam os processos de proliferação e diferenciação das células leucêmicas.	EPA foi o AG que mais ↓ progressão do ciclo celular (viabilidade, proliferação e morfologia), promoveu a expressão de proteínas ligadas a fatores de transcrição e genes específicos da linhagem mieloide e pareceu influenciar moléculas que controlam a expressão de genes supressores de células neoplásicas.
ALTENBURG, et al.. (2011)	Estudo <i>in vitro</i> com células leucemias linfoblásticas agudas de células T incubadas com DHA ou DIP ou DHA/DIP (conjugados).	Estudar os efeitos do DIP ou DHA e DHA/DIP conjugado em linhagens de células leucêmicas.	DIP/DHA resultou em maior inibição da proliferação e indução da apoptose do que DIP ou (DHA) isolados.
FAHRMANN et al., (2013)	Estudo clínico piloto, em pacientes com LLC, suplementando com n-3 com o aumento gradual da dose, (2.4 / 4.8 e 7.2g/dia).	Testar a hipótese de que o consumo de n-3 pode suprimir a ativação do fator de transcrição NFkB em linfócitos.	A ativação de NFkB foi suprimido nos linfócitos de todos os pacientes após o consumo de n-3.

Fonte: O autor. Abreviaturas: EPA: ácido graxo ecosapentaenico, DHA: ácido graxo docosaenoico. GLA- ácido γ -linolenico, 2,6-di-isopropilfenil-docosaenoamide (DIP-DHA).

Baseado em estudos “*in vivo*” e “*in vitro*” dos potenciais efeitos da família de ácidos graxos poli-insaturados n-3, para prevenção e auxílio do tratamento de diversos tipos de neoplasias, podendo ser positivo para o prognóstico nutricional do paciente, é relevante estudar efeitos da suplementação de óleo de peixe em pacientes com neoplasias hematológicas durante a quimioterapia.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se a suplementação com 2g/dia de óleo de peixe durante nove semanas podem alterar os mediadores inflamatórios e estado nutricional em pacientes diagnosticados com leucemias e linfomas em tratamento quimioterápico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar em pacientes com leucemias e linfomas em tratamento quimioterápico ingerindo, ou não, 2g/dia de óleo de peixe durante 9 semanas, antes e após suplementação:

- Indicadores antropométricos e o estado nutricional;
- Proporção de eritrócitos e leucócitos circulantes;
- Presença de sinais e sintomas clínicos;
- As concentrações séricas e plasmáticas de proteínas de fase aguda (PCR e Albumina) e citocinas (IL-1 β , TNF, IL-10);
- O perfil de ácidos graxos plasmáticos nos grupos de estudo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Ensaio clínico – fase I, controlado e randomizado.

4.2 AMOSTRA DO ESTUDO

A amostra foi determinada por conveniência e saturação temporal, constituída por pacientes atendidos no ambulatório e internados no setor de onco-hematologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Universitário, Trindade, Florianópolis – Santa Catarina (SC), entre o período de novembro de 2012 a dezembro 2013, e que estavam aptos a iniciar o primeiro ciclo de quimioterapia.

Critérios de inclusão: os pacientes deveriam possuir idade igual ou superior a 18 anos, apresentar diagnóstico de leucemias ou linfomas, estar aptos a iniciar tratamento quimioterápico e apresentar condições de ingestão via oral.

Critérios de exclusão: estar em discordância com qualquer critério de inclusão, estar em tratamento paliativo, estar em tratamento com estatinas e/ou algum fármaco antiinflamatório, ter sido submetido a tratamento antineoplásico no período de 5 anos prévios ao estudo, possuir diagnóstico de doença infectocontagiosa (estes dados estavam descritos no prontuário do paciente, realizado pelo médico), apresentar alergia a peixes e/ou derivados, ter feito uso de óleo de peixe e/ou outro suplemento contendo ácidos graxos ω -3 no período de 6 meses prévios ao do estudo e estar em período gestacional.

A equipe médica teve conhecimento dos critérios de inclusão supramencionados e auxiliou na triagem dos candidatos a participar do estudo. Os pacientes aptos foram encaminhados às nutricionistas responsáveis pela pesquisa, que os apresentaram a proposta de pesquisa e efetuaram o convite de participação.

Foram consideradas perdidas todos os pacientes elegíveis, ou seja, que se enquadraram nos critérios de inclusão e não apresentaram característica de exclusão, mas que se recusaram a participar do estudo.

4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (120.066 de 08/10/2012)

inscrito na plataforma Brasil sob o parecer consubstanciado (Apêndice A).

Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B) conforme com a Declaração de Helsinki (2008) e cada participante recebeu uma cópia desse termo.

4.3.1 Confidencialidade

O pesquisador assegurou que o caráter anônimo dos pacientes fosse mantido e que suas identidades seriam protegidas de terceiros não autorizados. As fichas clínicas, bem como os formulários de Termo de Consentimento assinados pelos pacientes foram mantidos pelo pesquisador em confidência estrita, juntos em um único arquivo. Os pacientes receberam uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e a pesquisa respeitou os princípios emanados na Resolução 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

4.4 GRUPOS DE ESTUDO

Os pacientes foram alocados randomicamente em dois grupos: 1) Grupo não suplementado (GNS) e 2) Grupo suplementado (GS). O GS recebeu suplementação de óleo de peixe durante nove semanas, na posologia experimental de 2 gramas/dia (g/d), o que corresponde a ingestão diária de 2 cápsulas de óleo de peixe de 1000 mg cada, totalizando oferta diária de 610 mg de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa da família ômega-3, sendo 367 mg de EPA e 243 mg de DHA.

A randomização foi feita com o auxílio da ferramenta online Research Randomizer (<http://www.randomizer.org/>). O método de randomização escolhido foi em blocos, para permitir que a distribuição randômica forneça amostras igualmente distribuídas entre os grupos intervenção e controle. Foram randomizados 120 números distribuídos em 20 blocos de seis pacientes cada um. Em cada bloco, os pacientes receberam aleatoriamente um número entre 1 e 6, sendo que os números pares foram alocados no GNS e os números ímpares no GS.

A ingestão das cápsulas de óleo de peixe foi registrada diariamente pelos participantes, e ao final do estudo, estes registros, bem como, os frascos de armazenamento das cápsulas foram devolvidos aos pesquisadores (Apêndice C).

4.5 CARACTERIZAÇÃO DO SUPLEMENTO NUTRICIONAL DO ÓLEO DE PEIXE

A suplementação do óleo de peixe foi realizada através por meio de 2 cápsulas de 1000 mg por dia. Duas cápsulas fornecem 17 quilocalorias, contendo 0,7 g de gordura saturada, 0,5 g de gordura monoinsaturada, 0,8 g de poli-insaturada, dentre estes, 610 mg de EPA + DHA e 4,0 mg de colesterol, conforme informado no quadro 3. O óleo é extraído de salmão, cavalinha e sardinha, e as cápsulas foram constituídas por gelatina e glicerina. O produto é registrado no Ministério da Saúde na categoria de alimento com o número: 6.2358.0006.001-4.

Foi realizada a análise por cromatografia líquida de alta eficiência do óleo de peixe que apresentou em sua composição para cada 1g de cápsula, a seguinte proporção (%) de ácidos graxos: Láurico – 2,64 / EPA - 24,66 / α -linolênico – 0,64 / DHA - 17,12 / Mirístico – 13,83 / Araquidônico – 10,95 / Linoleico – 3,75 / Palmítico – 14,47 / Oleico – 10,06 / Esteárico – 1,88.

Quadro 4- Informação nutricional das cápsulas de óleo de peixe.

Informação Nutricional	
Dose suplementação - 2g (2 cápsulas)	
Valor Energético	17 kcal
Gorduras Totais	2,0 g
Gord. Saturadas	0,7 g
Gord. Monoinsaturadas	0,5 g
Gord. Polinsaturadas	0,8 g
Ômega 3	610 mg
- Ác. Eicosapentaenóico – EPA	367 mg
- Ác. Docosahexaenóico – DHA	243 mg
Colesterol	4,0 mg
Sódio	4,0 mg
Não contém quantidade significativa de carboidratos, proteínas, gorduras trans e fibra alimentar e não contém glúten.	
Óleo extraído de peixes: salmão, cavalinha e sardinha	
Fonte: Adaptado da ficha técnica do óleo de peixe encapsulado – PHYTOMAR [®] Indústria e Comercio Ltda (Apêndice C).	

4.6 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo é caracterizado como clínico - fase I, conduzido com pacientes portadores de leucemias ou linfomas com diagnóstico recente, anteriormente ao tratamento quimioterápico. Os pacientes participantes foram randomizados em um dos dois grupos e acompanhados durante nove semanas.

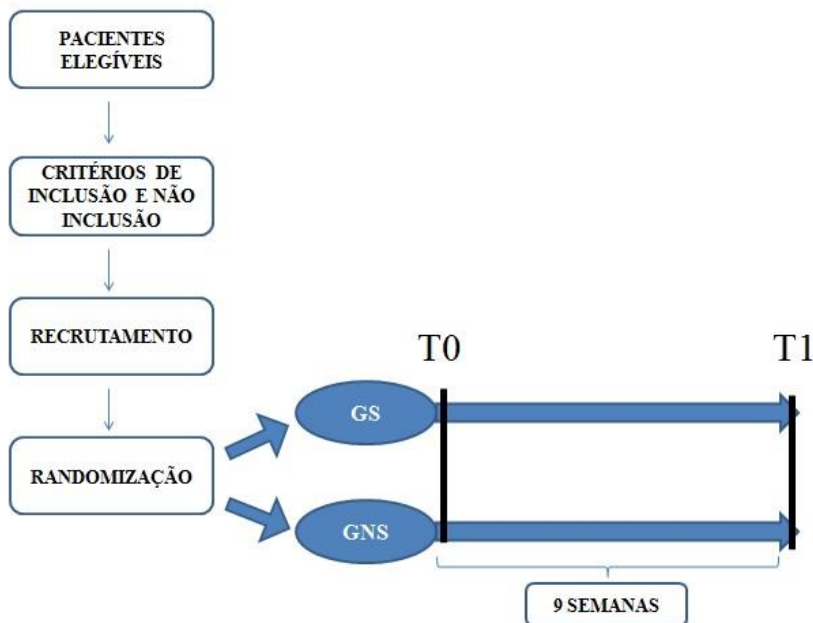
Os momentos do estudo foram assim caracterizados:

Momento basal (T0): momento inicial do estudo, caracterizado pela identificação de todos os pacientes, avaliação subjetiva (realizada pelos pesquisadores que contemplavam algumas questões clínicas, xerostomia, falta de apetite, náusea, vômito, disgeusia, diarreia e distensão abdominal, que o paciente relatava apresentar ou não), assim como avaliações antropométricas e coleta de sangue. Os pacientes alocados no GS receberam as cápsulas de óleo de peixe e as orientações de consumo (Apêndice B), tanto verbalmente como impressas;

Momento final (T1): após nove semanas de estudo, caracterizado pela repetição das avaliações das variáveis antropométricas, avaliação subjetiva e coletas de sangue (como ilustrado na Figura 6).

O pesquisador e colaboradores mantiveram contato presencial com os pacientes em análise (quando eles se dirigiram ao HU para tratamento quimioterápico ou em período de internação) ou via ligação telefônica, se necessário, durante todo o período de acompanhamento, visando suporte assistencial adequado.

Figura 6- Delineamento do estudo.



Fonte: O autor

4.7 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

4.7.1 Caracterização dos pacientes

Os pacientes da amostra foram identificados através do preenchimento de um formulário de cadastro previamente elaborado para a pesquisa (Apêndice D), contemplando as seguintes informações:

- 1) Dados pessoais: nome completo, sexo, data de nascimento, procedência, endereço residencial, telefone, e-mail, e número do prontuário no HU;
- 2) Dados clínicos: tipo de neoplasia hematológica, estadiamento, fármacos utilizados, protocolo quimioterápico, comorbidades associadas e doenças prévias;
- 3) Hábitos de vida: consumo de bebida alcoólica, uso de tabaco e prática de atividade física;

- 4) Avaliação subjetiva dos sinais e sintomas apresentado pelo indivíduo e auto-avaliação da sua capacidade funcional.

4.7.2 Medicamentos utilizados na quimioterapia

Noventa por cento dos pacientes diagnosticados com leucemia e linfomas fizeram uso dos medicamentos listados abaixo, a dose e o tempo de administração e a combinação dos fármacos foi variável de acordo com o prognóstico da doença e de como o paciente irá reagir ao tratamento, todos os fármacos são de uso intravenosos.

Medicamentos frequentemente utilizados: Metotrexato, Citarabina, Asparaginase, Daunorrubicina, Ciclofasfamida, Vincristina, Idarrubicina, Daunorrubicina, Etoposídeo (registrados no prontuário).

4.7.3 Avaliação antropométrica

Foram mensuradas as medidas de peso, altura, circunferência do braço (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT) conforme a *World Health Organization* (WHO) (1995). O peso atual foi aferido em balança eletrônica de plataforma com capacidade máxima de 150 kg e escala de 100 g, da marca Toledo® (Toledo do Brasil, São Bernardo do Campo, SP, Brasil). A estatura foi aferida com régua antropométrica, acoplada à balança citada anteriormente, com capacidade de aferição máxima de 2 m e escala de 1 mm. Os indivíduos foram avaliados descalços e com o mínimo de roupa. O peso usual foi referido pelo participante ou responsável.

A CB foi mensurada em duplicata de forma não sequencial e foi calculada a média aritmética dos valores encontrados. A DCT foi aferida em triplicata de forma intercalada e foi utilizada a mediana dos resultados. Essas medidas foram realizadas com auxílio de fita métrica inelástica TBW® (São Paulo, SP, Brasil) e adipômetro Lange Skinfold Caliper® (Beta Technology Incorporated, Santa Cruz, Califórnia, EUA), respectivamente, ambos com precisão de 1 mm. O valor da circunferência muscular do braço (CMB) foi obtido da diferença entre o valor da CB e o valor da DCT após ser dividida por dez e multiplicada pelo valor de π (3,14) (MONEGO et al., 2003).

Para a avaliação do estado nutricional foi utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC) que representa a razão entre peso e altura ao quadrado (WHO, 1995). O resultado foi apresentado em kg/m^2 e

classificado a partir dos pontos de corte estabelecidos para cada faixa etária (ONIS et al., 2007; BRASIL, 2007; WHO, 2008).

As adequações da CB, CMB e DCT, foram obtidas pelo valor das medidas (obtidas em centímetros) multiplicado por cem e dividido pelos valores esperados para o percentil 50º, segundo sexo e idade dos indivíduos, apresentados por Frisancho (1981; 1990) em seguida foi classificado o estado nutricional.

A variação do peso relacionada ao período prévio ao estudo foi avaliada a partir do cálculo de percentual de perda de peso, que resulta da divisão entre ΔP (diferença entre o peso usual e o peso atual) e o peso multiplicado por 100, para ser expresso em percentual.

Sua classificação foi confrontada com o tempo de ocorrência, segundo valores propostos por Blackburn et al., (1977). Para tal, os indivíduos foram questionados quanto a ocorrência de variações no peso corporal, e em caso positivo, foram questionados quanto ao período de tempo de ocorrência.

4.7.4 Avaliação do risco nutricional por meio do Índice de Risco Nutricional (do inglês: *Nutrition Risk Index* - NRI)

O NRI foi calculado com base na equação: $1,519 (\text{albumina do soro; g/dL}) + 41,7 (\text{peso} / \text{peso usual})$. Foram adotados os pontos de corte definidos por Width; Reinhard, 2009, onde, $\text{NRI} > 100$ indica que o paciente não está desnutrido, 97,5-100 indica desnutrição leve, 83,5-97,5 indica desnutrição moderada e $\text{NRI} < 83,5$ indica desnutrição severa.

4.7.5 Avaliação do Índice de Prognóstico Nutricional e Inflamatório – IPIN (por meio da relação proteína C-reativa/albumina)

A relação PCR/Albumina representa um indicador simplificado do Índice de Prognóstico Nutricional e Inflamatório – IPIN, originalmente criado por Ingenbleek e Carpentier (1985) sendo calculado a partir da relação dos valores séricos de PCR e albumina. Os valores classificatórios dos graus de risco de complicações adotados foram: sem risco: $< 0,4$; baixo risco: $0,4-1,2$; médio risco: $1,2-2,0$; alto risco: $> 2,0$ (CORRÊA et al., 2002).

4.7.6 Coleta e preparo do material biológico

O procedimento de coleta foi realizado por profissionais capacitados da divisão de análises clínicas, seguindo o protocolo do HU/UFSC. Os pacientes em atendimento ambulatorial compareceram ao laboratório do HU/UFSC, pela manhã, das 7h30 às 9h30, preferencialmente descansados, em jejum de 8 a 12 horas. Quando internados a coleta para a pesquisa ocorreu nas clínicas de internação por volta das 7h30, em conjunto com a coleta destinada aos exames de rotina. Foi solicitado aos pacientes permanecerem em jejum de 8 a 12 horas. Quando atendidos no setor de emergência a coleta foi realizada neste mesmo setor.

A amostra sanguínea foi coletada em dois tubos heparinizados (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, RU) com capacidade de 10 mL cada e em um tubo de 5 mL (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, RU) com ativador de coágulo e gel separador para as dosagens de PCR e albumina.

Após a coleta (para a determinação específica do material biológico destinado às análises da pesquisa), cada amostra foi transportada à temperatura ambiente para o Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas - LIDoC, Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas/ UFSC – (<http://lidoc.ccb.ufsc.br/>) onde, imediatamente, foi iniciado o processamento das mesmas.

4.8 PARÂMETROS SANGUÍNEOS

4.8.1 Hemograma

Após a coleta, o sangue, destinado à dosagem do hemograma, foi processado na Divisão de Análises Clínicas do HU. Para a obtenção do hemograma foi utilizado o analisador hematológico automatizado Sysmex XE-2100D (Sysmex Corporation, Inc. Kobe, Japan).

4.9 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

4.9.1 Determinação da concentração de PCR e albumina

Após a coleta, o sangue, destinado à dosagem de PCR e albumina foi processado na Divisão de Análises Clínicas do HU. A PCR foi determinada pelo método de imunonefelometria que se fundamenta na determinação do movimento das partículas numa solução (turbidez), formadas pelos complexos antígeno-anticorpo (PCR ligada ao anticorpo

monoclonal anti-PCR) (Siemens Dade Behring Inc., 55, Newark, DE, EUA) (LEDUE et al., 1998), Nesta técnica, partículas de poliestireno revestidas com anticorpo monoclonal de camundongo contra a PCR humana, formam aglutinados quando colocadas frente a uma amostra que contenha PCR. Um feixe de luz incidente passa pela cuveta onde está ocorrendo a reação antígeno-anticorpo com conseqüente formação de aglutinados, e sofre então uma dispersão proporcional à concentração dos aglutinados no tubo. O feixe de luz que sofre a dispersão é detectado por sensores que o transformam em um sinal. Este sinal, plotado na curva de calibração, determinará a concentração de PCR da amostra na unidade desejada. A concentração de PCR na amostra é diretamente proporcional ao feixe de luz disperso e conseqüentemente ao sinal detectado pelos sensores. Limite mínimo de detecção: 0,175 mg/L.

A albumina sérica foi determinada quantitativamente pelo método colorimétrico automatizado de vermelho de bromocresol, uma adaptação do método de ligação ao corante púrpura de bromocresol (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, EUA) (LASKY et al., 1985). Foram utilizados 5 µL de soro em 125 µL do reagente 1, volume do diluente de 370 µL, na temperatura de 37°C. A concentração foi determinada por meio da leitura em ponto final policromático B em comprimento de onda de 540, 600 e 700 nm (Dimension RxL® Max®, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA). O instrumento calcula e imprime automaticamente a concentração de albumina. Limite mínimo de detecção: 0,6 g/dL.

4.9.2 Determinação da composição de ácidos graxos plasmáticos

Para avaliar a incorporação dos ácidos graxos no plasma, após a suplementação com óleo de peixe, o perfil de ácidos graxos plasmáticos foi determinado por cromatografia líquida de alta performance (do inglês - *High Performance/Pressure Liquide Chromatography* - HPLC), segundo Nishiyama-Naruke et al., (1998).

4.9.2.1 Extração lipídica

Foi utilizada uma adaptação da metodologia descrita por Folch et al (1957). Inicialmente homogenizados 100µl de plasma com 1,33ml de Clorofórmio- metanol (CHCl₃ / MeOH) (2:1) logo após adicionado de 240µl de metanol centrifugado por 10 minutos, 5000g, 4°C, transferido o sobrenadante para um novo tubo de 5ml e desprezando o infranadante. Realiza-se

novamente uma lavagem com a adição de 480 µl de CHCl_3 (clorofórmio) e 410 µl de água destilada. A amostra foi agitada e depois descansada por 10 minutos e após a reconstituição espontânea do sistema bifásico, o sobrenadante (aquoso) foi removido e descartado. Lavou-se 3 vezes com alíquotas de 1 ml da FSP (Solução de Folch – Fase Superior Pura Suplementada). Cada amostra foi agitada e centrifugada e, após o descarte da fase superior (hidrometanólica), a fase orgânica foi evaporada com nitrogênio gasoso.

4.9.2.2 Saponificação dos extratos lipídicos

Os extratos lipídicos obtidos foram ressuspensos em 100 µl de metanol e saponificados com 2,0 mL de uma solução alcalina em metanol (hidróxido de sódio 1M em metanol a 90%), a 37 °C por 2 horas, em banho-maria sob agitação (NISHIYAMA-NARUKE et al, 1998). A solução alcalina foi então acidificada até aproximadamente pH 3,0, com ácido clorídrico 1 M. Os ácidos graxos em solução foram extraídos 3 vezes com 3,0 mL de hexano. O solvente foi evaporado em nitrogênio gasoso e seguidas a derivatização com BMMC (Bromo metil metoxi coumirin).

4.9.2.3 Derivatização dos ácidos graxos

A reação de derivatização foi baseada no método descrito por Abushufa, Reed e Weinkove (1994). O reagente 1 foi preparado adicionando-se 10 mg de BMMC em 10 mL de acetonitrila. O reagente 2 foi preparado adicionando-se 26,5 mg de 18-crown-6 e 100 mg de carbonato de potássio em 5 mL de acetonitrila. O reagente 2 foi sonificado por 30 minutos e outros 5 mL de acetonitrila foram adicionados. O sobrenadante foi separado do precipitado e a solução foi estocada a 4-8 °C. As amostras contendo ácidos graxos a serem derivatizadas foram reconstituídas em 100 mL de acetonitrila e homogeneizadas em vórtex. Após 30 segundos, foram adicionados nas amostras 100 µL do reagente 1, e 100 µL do reagente 2, 100 µL de acetonitrila e foram homogeneizadas durante 30 segundos e aquecidas por 15 minutos a 60° C.

Após derivatização, pequenas alíquotas desta solução derivatizada, foram injetadas em um sistema HPLC, foram separados em coluna analítica de fase reversa: Sigma® - MV-C8 4,6 mm i.d.x 25 cm com partículas de 5 µm (Supelco®), A análise cromatográfica foi

efetuada com um módulo de separação *Waters Alliance e2695* composto por uma bomba quaternária, desgaseificador, detector amperométrico eletroquímica (Waters, Milford, MA, EUA). Foram injetados 1,6 µL dos derivados diluídos, que foram eluídos isocraticamente através do gradiente binário de acetonitrila e água (70-30%) em 80 minutos de corrida em temperatura de 18 à 21°C. Os compostos foram detectados fluorimetricamente pelo detector de fluorescência (2475 *multi fluorescence detector - waters*), com excitação a 325 nm e emissão a 398 nm e os dados registrados e integrados pelo *software Empower Pro Version 2.0*. Os dados foram expressos em porcentagem. Foram utilizados para a curva padrão um pool de ácidos graxos na concentração de 40 µg/ml (mirístico, láurico, palmitoléico, α-linolênico, esteárico, oléico, araquidônico, linoleico, palmítico, EPA e DHA).

4.9.3 Avaliação de citocinas plasmáticas

As alíquotas de plasma foram descongeladas à temperatura ambiente ao final do estudo e homogeneizadas.

Para a determinação plasmática das citocinas foi utilizou-se o ensaio de ELISA (do inglês: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), utilizando kits específicos para cada uma das citocinas (IL-1β, IL-10 e TNF), de acordo com as recomendações do fabricante (BD Biosciences® San José, Califórnia, EUA).

A técnica consistiu na utilização de um anticorpo monoclonal específico para cada citocina revestido sobre placas individuais de 96 poços. Padrões, “brancos” e amostras foram acondicionados nos poços, e as citocinas supracitadas se ligaram ao seu respectivo anticorpo imobilizado. Os poços foram lavados e um conjugado de *streptavidin-horseradish peroxidase* e misturados a um anticorpo biotilado anticitocina humana produzindo uma espécie de “sanduíche” (anticorpo-antígeno-anticorpo). Os poços foram novamente lavados e, uma solução de substrato TMB adicionada, produzindo uma cor azul na proporção direta com a quantidade de cada citocina presente na amostra inicial, por fim, foi acrescentado uma “solução de parada”, que alterou a cor nos poços. As absorbâncias dos poços foram lidas em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 450 nm, com correção a 570 nm, em até 30 minutos após a parada de reação. Todos os padrões e amostras foram analisadas em duplicata. Os valores das concentrações finais foram obtidos através de regressão e os resultados foram expressos em pg/mL. Com limite mínimo de detecção: 7,8 pg/mL.

4.10 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007[®]. Todas as informações foram digitadas em dupla entrada para posterior verificação das inconsistências mediante o programa EPIDATA (Atlanta, Estados Unidos). Após este passo o banco de dados foi transformado mediante o software Stat-Transfer, para posterior análise estatística no programa estatístico STATA[®] versão 11.0 para Windows (StataCorp, Texas, Estados Unidos) licenciado para o Programa de Pós-Graduação em Nutrição/UFSC .

As variáveis quantitativas tais como dados antropométricos e bioquímicos foram tratados como média e desvio padrão se a distribuição foi simétrica, ou mediana e intervalo interquartil se foi assimétrica. Variáveis categóricas (estadiamento do câncer, sexo do paciente e as distintas classificações do estado nutricional) foram descritas considerando as frequências absolutas e relativas de cada categoria das variáveis correspondentes.

Para comparar os efeitos da intervenção sobre as variáveis quantitativas normais foram utilizados os testes t de Student (análise intragrupo) e teste t Pareado (análise intergrupos). Já para testar os efeitos da intervenção com as variáveis que não apresentarem distribuição simétrica foram usados os testes de Mann-Whitney (análise intragrupo) ou de Wilcoxon (análise intergrupos). Teste Qui² Exato de Fisher foi utilizado para testar diferenças de variáveis dicotômicas de caracterização. Para todas as variáveis contínuas foram testadas a simetria pelo teste de Shapiro Wilk, assumindo um $p < 0,05$ como assimetria. Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 MANUSCRITO

Os resultados e discussão desta dissertação serão apresentados em formato de artigo, obedecendo ao formato de dissertação proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição. O artigo proposto será enviado para a revista *Nutrition and Cancer*, fator de impacto 2.695. Qualis A2.

5.2 ÍNTEGRA DO MANUSCRITO

Título: Suplementação com óleo de peixe modula positivamente o estado inflamatório nutricional de pacientes com neoplasias hematológicas durante a quimioterapia

Title: Fish oil supplementation positively influences the inflammatory nutritional status of patients with hematological malignancies during chemotherapy

Título curto: Suplementação com óleo de peixe em neoplasias hematológicas

Short-title: Supplementation with fish oil in patient with hematological malignancies

Palavras-chave: neoplasias hematológicas, suplementação, óleo de peixe, estado nutricional

Financiamentos:

Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Resumo

Neoplasias hematológicas é um grupo heterogêneo de doenças malignas que incluem leucemias e linfomas. O tratamento inclui ciclos de quimioterapia entre outras abordagens. Assim, estes pacientes são comumente acometidos por efeitos colaterais dos fármacos utilizados. Dentre os aspectos clínicos que podem ser negativamente alterados nestes pacientes está o estado nutricional. Este pode ser prejudicado de forma significativa por razões ligadas à diminuição da ingestão alimentar, efeitos de mediadores inflamatórios e diretos dos fármacos sobre o comportamento e fisiologia do indivíduo. Estudos sugerem que lipídios contendo ácidos graxos docosaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA), podem potencialmente modular efeitos deletérios da quimioterapia atuando positivamente no estado inflamatório nutricional de pacientes com diferentes neoplasias. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação com óleo de peixe, durante nove semanas, sobre parâmetros do estado nutricional e inflamatório em pacientes com neoplasias hematológicas malignas. Vinte e dois pacientes com diagnóstico recente de leucemias ou linfomas atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), orientados a quimioterapia foram randomizados em grupo não suplementado (GNS) (n=13) e grupo suplementado (GS) com 2g/dia de óleo de peixe (n=9) durante nove semanas. Foram avaliados o estado nutricional, marcadores inflamatórios (proteínas de fase aguda e citocinas) e proporção de ácidos graxos plasmáticos, em dois momentos, antes (T0) e ao término das nove semanas (T1). Dentre os parâmetros antropométricos, o peso corporal dos pacientes do GNS diminuiu aproximadamente 2,5 kg vs. 0,1 kg do GS. A proteína C-reativa (PCR) mostrou redução maior no GS ($p<0,05$). Neste grupo, o risco inflamatório nutricional refletido pela relação PCR/albumina também reduziu em maior amplitude. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos sobre as citocinas plasmáticas e estado nutricional ($p>0,05$). Entretanto, os resultados oferecem informações clínicas importantes, sobre as características prognósticas do estado nutricional. A proporção plasmática do EPA aumentou significativamente no GS ($p<0,01$) e houve tendência ao incremento do DHA ($p=0,07$). Utilizando 2g/dia de óleo de peixe, pacientes com neoplasias hematológicas apresentaram leve atenuação da redução de peso corporal, diminuição mais pronunciada das concentrações séricas de PCR e redução mais pronunciada do risco inflamatório nutricional refletido pela relação PCR/albumina. Estes parâmetros apontam para melhora do estado inflamatório-nutricional em

indivíduos com neoplasias hematológicas suplementados com óleo de peixe.

Palavras chave: neoplasias hematológicas, suplementação, óleo de peixe, estado nutricional.

Abstract

Hematologic malignancies are a heterogeneous group of malignancies including leukemias and lymphomas. The clinical treatment includes cycles of chemotherapy among other approaches. Thus, these patients are often compromised by side effects of the drugs used. Among the clinical aspects that may be adversely altered in these patients is the nutritional status. This can be significantly impaired for reasons related to decreased food intake, effects of inflammatory mediators and direct effects of chemotherapies on the physiology of the individual. Studies suggest that lipids containing docosahexaenoic (DHA) and eicosapentaenoic fatty acid (EPA) can modulate the responses to the deleterious effects of chemotherapy, potentially influencing the inflammatory nutritional status of patients with different malignancies. In this context, the aim of this study was to evaluate the effect of supplementation with fish oil for nine weeks, on parameters of nutritional and inflammatory status in patients with hematological malignancies. Twenty-two patients with newly leukemia or lymphoma diagnosed patients, at the University Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), with prescribed chemotherapy were randomized into unsupplemented group (UG) ($n = 13$) and supplemented group (SG) (with 2g / day of fish oil ($n = 9$) for nine weeks). Were evaluated the nutritional status, inflammatory markers (acute-phase proteins and cytokines) and proportion of plasma fatty acids, in two occasions, before (T0) and after of the nine weeks (T1). Among the anthropometric parameters, body weight of patients UG decreased approximately 2.5kg vs. 0.1kg in the SG. C-reactive protein (CRP) ($p < 0.05$) and the CRP / albumin ratio showed larger reductions in SG. No significant differences were observed between groups on plasma cytokines and nutritional status ($p > 0.05$). However, the results provide important clinical information on the characteristics of nutritional status. The plasma proportion of EPA increased significantly in SG ($p < 0.01$) and there was a trend to the DHA ($p = 0.07$). In patients with hematological malignancies, the ingestion of fish oil caused mild attenuation of reduction in body weight, a more pronounced decrease in serum CRP concentrations and a more pronounced reduction of inflammatory nutritional risk. These parameters indicate improved inflammatory and

nutritional status in patients with hematological malignancies supplemented with fish oil.

Key-words: Hematologic malignancies, supplementation, fish oil, nutritional state.

Introdução

Neoplasias hematológicas é um grupo heterogêneo de doenças malignas que afetam os precursores hematopoiéticos da medula óssea manifestando-se em várias partes do corpo (1).

Reconhecidamente, o componente inflamatório é um fator inerente às neoplasias. Deste processo participam células imunitárias e mediadores inflamatórios por elas produzidos (2). Algumas citocinas envolvidas no processo inflamatório estimulam hepatócitos a sintetizar proteínas enquanto diminui a síntese de outras. As proteínas que têm sua síntese diminuída são chamadas de proteínas de fase aguda negativas, como por exemplo, a albumina. Já as que têm a síntese estimulada neste processo são chamadas de proteínas de fase aguda positiva, como por exemplo, a proteína C-reativa (PCR) (3). A PCR é caracterizada como marcador do processo inflamatório e sua respectiva relação com a albumina e pré-albumina (dois marcadores do estado nutricional) expressam valores que são categorizados em uma escala que avaliam a intensidade da inflamação/desnutrição (4).

Uma das principais estratégias no tratamento das neoplasias hematológicas é a quimioterapia (5). O tratamento com fármacos quimioterápicos tem como objetivo destruir as células neoplásicas, porém afetam células sadias, entre elas, as células do trato gastrointestinal (6). Entre os diversos efeitos adversos causados pelo tratamento anti-neoplásico destacam-se a presença de enjoos, náuseas, vômitos, mucosite, disfagia, diarreia, alterações no paladar e olfato que podem estar associados a alterações metabólicas e perdas nutricionais e consequente piora da qualidade de vida (7,8).

O conteúdo de ácidos graxos (AGs) da dieta tem profundas implicações fisiológicas (9). Estudos sugerem que lipídios contendo AGs docosaenoico (DHA) e eicosapentaenóico (EPA), podem sensibilizar células cancerígenas ou tumores a fármacos antineoplásicos, preservando ou mesmo protegendo tecidos saudáveis (10,11) prevenindo efeitos deletérios da quimioterapia sobre a quantidade e funcionalidade de células imunitárias, modular positivamente respostas celulares e

orgânicas (12,13), assim como, a melhora do prognóstico e qualidade de vida do paciente (14).

Considerando que o estado nutricional esta relacionado com o prognóstico do paciente, o objetivo deste estudo foi verificar se existem alterações do estado inflamatório nutricional e concentrações de citocinas (IL-10, IL-1 β e TNF α) plasmáticas em pacientes recentemente diagnosticados com neoplasias hematológicas em tratamento quimioterápico, antes e após o período de nove semanas com ou sem suplementação de 2g/dia de óleo de peixe.

Materiais e métodos

Caracterização e amostra do estudo

Ensaio clínico - fase I, controlado e randomizado. Inscrito na plataforma Brasil sob o parecer substanciado. A população foi constituída por indivíduos atendidos pelo serviço de onco-hematologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Universitário, Florianópolis – SC.

A amostragem foi por conveniência e saturação temporal (de novembro/2012 a fevereiro/2013) de acordo com os critérios. Critérios de inclusão: os indivíduos deveriam possuir idade igual ou superior a 18 anos, apresentar diagnóstico de leucemias ou linfomas, estar apto a iniciar tratamento quimioterápico e apresentar condições de ingestão via oral. Critérios de exclusão: estar em discordância com qualquer critério de inclusão, estar em tratamento paliativo, estar em tratamento com estatinas e/ou algum fármaco antiinflamatório, ter sido submetido a tratamento antineoplásico no período de cinco anos prévios ao estudo, possuir diagnóstico de doença infectocontagiosa (estes dados estavam descritos no prontuário do paciente realizado pelo médico), apresentar alergia a peixes e/ou derivados, ter feito uso de óleo de peixe e/ou outro suplemento contendo ácidos graxos ω -3 no período de 6 meses prévios ao do estudo e estar em período gestacional.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC (120.066 de 08/10/2012). Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme com a Declaração de Helsinki (2008).

Grupos de estudo e caracterização do suplemento nutricional

Os pacientes foram alocados randomicamente em dois grupos: Grupo não suplementado (GNS) e Grupo suplementado (GS). O GS

recebeu suplementação de óleo de peixe durante nove semanas, na posologia experimental de 2 gramas/dia (g/d), oferecido na forma de cápsulas gelatinosas, o que corresponde a ingestão diária de 2 cápsulas de óleo de peixe de 1000 mg cada, total de 17 quilocalorias, contendo 0,7 g de gordura saturada, 0,5 g de gordura monoinsaturada, 0,8 g de poli-insaturada, dentre estes, totalizando oferta diária de 610 mg de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa da família ômega-3, sendo 367 mg de EPA e 243 mg de DHA. As cápsulas foram confeccionadas a partir do óleo extraído de salmão, cavalinha e sardinha. A randomização foi feita com o auxílio da ferramenta online Research Randomizer (<http://www.randomizer.org/>). O método de randomização escolhido foi em blocos, para permitir que a distribuição randômica fornecesse amostras igualmente distribuídas entre os grupos intervenção e controle.

O produto é registrado no Ministério da Saúde na categoria de alimento com o número: 6.2358.0006.001-4.

Instrumentos e técnicas de coleta de dados

Caracterização dos pacientes

Os pacientes foram caracterizados a partir do preenchimento de um formulário de cadastro previamente elaborado, contemplando informações como: dados pessoais, dados clínicos, hábitos de vida e avaliação subjetiva dos sinais e sintomas.

Avaliação do estado nutricional

Foram mensuradas as medidas de peso, estatura, circunferência do braço (CB), e dobra cutânea tricipital (DCT) por profissional capacitado, seguindo as técnicas propostas pela *World Health Organization* (15). O peso foi mensurado em quilogramas (kg), aferido em balança eletrônica de plataforma com capacidade máxima de 150 kg e escala de 100 g, da marca Toledo® (Empresa Toledo do Brasil, São Bernardo do Campo, SP, Brasil). A altura foi mensurada em centímetros (cm), aferida com régua antropométrica, acoplada à balança citada anteriormente, com capacidade de aferição máxima de 2 m e escala de 1 mm. O peso usual foi referido pelo paciente ou responsável. A CB foi mensurada em duplicata no mesmo momento e calculada a média aritmética dos valores encontrados. A DCT foi aferida em triplicata por sistema de rodízio e utilizada a mediana dos resultados. Essas medidas foram realizadas com auxílio de fita métrica inelástica TBW® (São Paulo, SP, Brasil) e adipômetro Lange Skinfold Caliper® (Beta

Technology Incorporated, Santa Cruz, Califórnia, EUA), respectivamente, ambos com precisão de 1 mm. Para avaliação do estado nutricional foram utilizadas medidas e adequações (comparados com os valores esperados para o percentil 50º, segundo sexo e idade dos indivíduos, apresentados por Frisancho (16,17) da CB, DCT e CMB. Para o cálculo do IMC, utilizou-se os pontos de corte definidos pela WHO (18,19), e o percentual de perda de peso, foi classificado e confrontado com o tempo de ocorrência segundo valores propostos por Blackburn et al. (20). O NRI foi calculado com base na equação: $1,519 \times \text{albumina do soro (g/dL)} + 41,7$ multiplicado pelo peso atual sobre o peso usual, adotando os pontos de corte definidos por Width; Reinhard (21).

Avaliação do Índice de Prognóstico Nutricional e Inflamatório – IPIN (por meio da relação proteína C-reativa/albumina)

A relação PCR/Albumina originalmente criado por Ingenbleek e Carpentier (4) foi calculada a partir da relação dos valores séricos de PCR e albumina. Os valores classificatórios dos graus de risco de complicações adotados foram: sem risco: $< 0,4$; baixo risco: $0,4-1,2$; médio risco: $1,2-2,0$; alto risco: $> 2,0$ (22).

Coleta e preparo do material biológico

A coleta foi realizada no ambiente hospitalar, seguindo o protocolo do HU/UFSC e realizado por profissionais capacitados na divisão de análises clínicas. A amostra sanguínea foi coletada em dois tubos heparinizados (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, RU) com capacidade de 10 mL cada e um tubo de 5 mL (Sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, RU) com ativador de coágulo e gel separador para as dosagens de PCR e albumina.

Determinação do hemograma, concentração de albumina e PCR

O hemograma foi obtido do sangue total pelo método automatizado por meio do equipamento Sysmex Xe-2100, Roche® (Kobe, Japão), os valores foram expressos em células/mm³. A albumina foi determinada quantitativamente pelo método colorimétrico automatizado (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, EUA) empregando-se púrpura de bromocresol (PBC) como reagente de cor (23) e foram expressas em g/dL. A PCR, expressa em mg/dL, foi determinada pelo método de imunonefelometria automatizado (Siemens Dade Behring Inc., Newark, DE, EUA) (24).

Determinação da composição de ácidos graxos plasmáticos

A análise do perfil de ácidos graxos das células plasmáticas foi determinado por cromatografia líquida de alta performance (do inglês - *High Performance Liquid Chromatography*-HPLC), segundo segundo Nishiyama-Naruke et al. (25). Os lipídios foram extraídos utilizando clorofórmio:metanol, uma adaptação da metodologia descrita por Folch et al. (26). Saponificados em solução alcalina conforme Nishiyama-Naruke et al. (25) e derivatizados conforme o método descrito por Abushufa, Reed e Weinkove (27), com 4-bromomethyl-7-metoxi-coumarin e separados em coluna analítica de fase reversa da marca Sigma® - MV-C8 4,6 mm i.d.x 25 cm com partículas de 5 µm (Supelco®). A análise cromatográfica foi efetuada com um módulo de separação *Waters Alliance* e2695 (Waters, Milford, MA, EUA). Foram injetados 1,6 µL dos derivados diluídos, que foram eluídos isocraticamente através do gradiente binário de acetonitrila e água (70-30%) em 80 minutos de corrida em temperatura entre 18 à 21°C. Os compostos foram detectados fluorimetricamente pelo detector de fluorescência (2475 *multi fluorescence detector* - waters), com excitação a 325 nm e emissão a 398 nm e os dados registrados e integrados pelo *software Empower Pro Version 2.0*. Os dados foram expressos em porcentagem.

Avaliação de citocinas plasmáticas

A análise das concentrações plasmáticas das citocinas IL-1β, IL-10 e TNFα foi realizada por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA do inglês - (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), seguindo as recomendações do fabricante (BD Biosciences® San José, Califórnia, EUA). As absorbâncias dos poços foram lidas em espectrofotômetro a um comprimento de onda de 450 nm, com correção a 570 nm, em até 30 min após a parada da reação. Todos os padrões e as amostras foram analisados em duplicata e os resultados expressos em pg/mL.

Tratamento e análise dos dados

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007®. Todas as informações foram digitadas em dupla entrada para posterior verificação das inconsistências mediante o programa EPIDATA (Atlanta, Estados Unidos). Após este passo o banco de dados foi transformado mediante o software Stat-Transfer (Fabricante e Local), para posterior análise estatística no programa estatístico STATA® versão 11.0 para Windows

(StataCorp, Texas, Estados Unidos) licenciado para o Programa de Pós-Graduação em Nutrição/UFSC .

As variáveis quantitativas tais como dados antropométricos e bioquímicos foram tratados como média e desvio padrão se a distribuição foi simétrica, ou mediana e intervalo interquartil se foi assimétrica. Variáveis categóricas (estadiamento do câncer, sexo do paciente e as distintas classificações do estado nutricional) foram descritas considerando as frequências absolutas e relativas de cada categoria das variáveis correspondentes.

Para comparar os efeitos da intervenção sobre as variáveis quantitativas normais foram utilizados os testes t de Student (análise intragrupo) e teste t Pareado (análise intergrupos). Já para testar os efeitos da intervenção com as variáveis que não apresentarem distribuição normal foram usados os testes de Mann-Whitney (análise intragrupo) ou de Wilcoxon (análise intergrupos). Teste Qui² Exato de Fisher foi utilizado para testar diferenças de variáveis dicotômicas de caracterização. Para todas as variáveis contínuas foram testadas a simetria pelo teste de Shapiro Wilk, assumindo um $p < 0,05$ como assimetria. Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

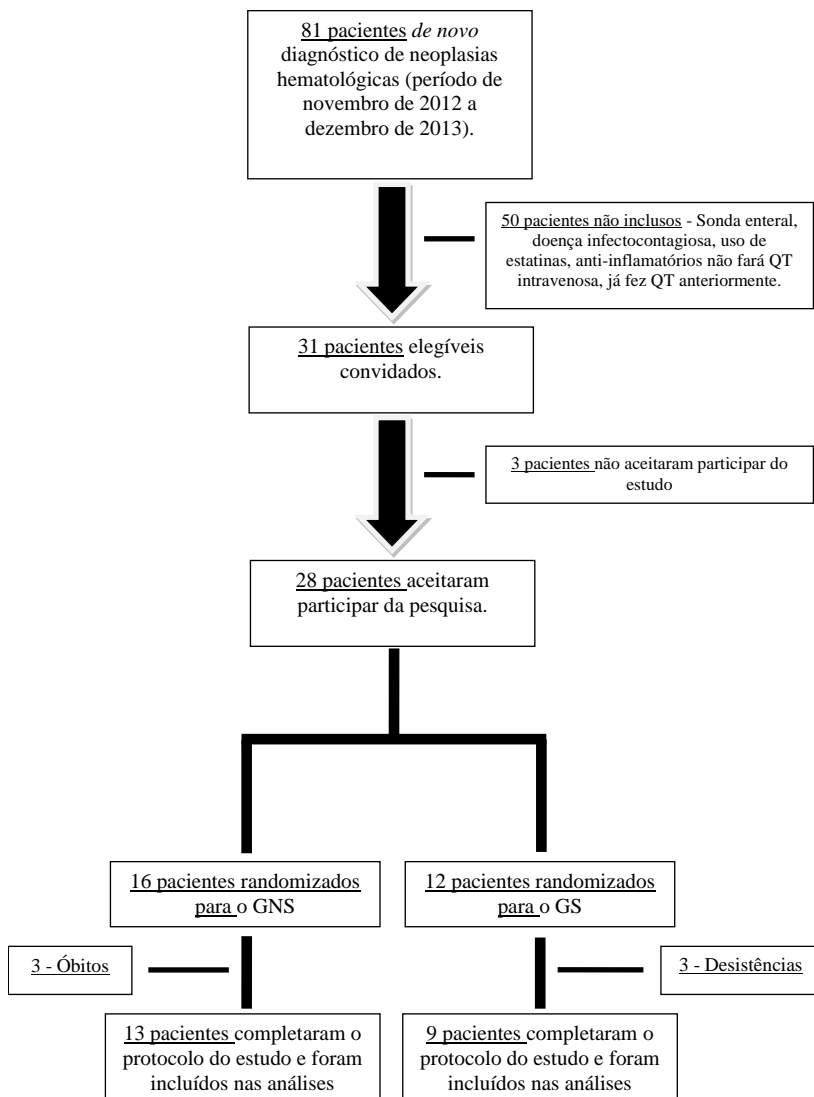
Resultados

Oitenta e um pacientes atendidos no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago/Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) receberam o diagnóstico de neoplasia hematológica no período de novembro de 2012 a dezembro de 2013 e iniciaram o tratamento quimioterápico nesta Instituição. Destes, cinquenta pacientes não atenderam os critérios de elegibilidade, e por este motivo, não foram incluídos no estudo, dentre eles, quatro faziam uso de sonda enteral, dezessete apresentavam alguma doença infectocontagiosa associada, um fazia uso de estatina, dois não foram submetidos ao tratamento quimioterápico, vinte e cinco pacientes faziam uso de anti-inflamatório e um havia feito tratamento quimioterápico anteriormente por outra neoplasia.

Desta forma, 31 participantes foram convidados a participar deste ensaio clínico randomizado. Destes, três pacientes optaram por não participar da pesquisa, e foram assim considerados perdas (dois homens com idade de 58 e 67 anos e uma mulher com idade de 25 anos, dois deles portando LH e um LNH). Ao final, vinte e oito pacientes (90,3% dos pacientes elegíveis) foram randomizados em dois grupos de estudo: dezesseis para o GNS e doze para o GS com óleo de peixe.

Todavia, seis participantes foram removidos do estudo, em igual proporção para cada grupo pelos motivos descritos na figura 7. Por fim, treze pacientes do GNS e nove pacientes do GS completaram o protocolo do estudo e foram incluídos nas análises. É importante destacar que em função da variedade de doenças, as formas de estadiamento foram diversas, e apesar de terem sido incluídos indivíduos com diagnóstico recente, foram encontrados variados graus de progressão das doenças. Os diagnósticos e estadiamentos foram estabelecidos, principalmente, com base em biópsia, imunofenotipagem, citogenética e imuno-histoquímica, realizados pela divisão de patologia do Hospital Universitário.

Figura 7- Fluxograma do recrutamento dos pacientes no estudo.



Características dos participantes do estudo

As características dos pacientes envolvidos no estudo estão descritas na Tabela 4. Leucemias agudas e LNH foram os principais tipos de diagnósticos dos voluntários. Houve equilíbrio entre a distribuição dos sexos dos pacientes, 10 mulheres e 12 homens. Desses, nove não apresentavam comorbidades. As comorbidades apresentadas pelos pacientes foram: osteoporose, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, artrite reumatoide, depressão, gastrite, úlcera gástrica, hérnia de hiato, esofagite e hipotireoidismo e hipertireoidismo. Apesar do percentual de perda de peso nos últimos 6 meses antes da quimioterapia ter sido maior no grupo controle em comparação ao grupo suplementado, estes, não foram significativos.

As características dos 22 pacientes sem tratamento no momento inicial, randomizados mostram que os grupos de estudo eram comparáveis. Nenhuma diferença estatística foi observada entre os grupos para as variáveis de caracterização.

Tabela 3- Caracterização dos pacientes da pesquisa por grupo experimental.

Características	Grupos		p
	GNS (n=13)	GS (n=9)	
Sexo (n/%)			
Feminino	5 (22,7)	5 (22,7)	0,66 ^{\$}
Masculino	8 (36,4)	4 (18,2)	
Idade (anos)	53,8 (±15,8)	43,8 (±23,3)	0,24 ^{\$\$}
Diagnóstico(n/%)			
LA	5 (22,7)	4 (18,2)	NA
LNH	6 (27,2)	2 (9,1)	
LH	1 (4,5)	3 (13,6)	
LC	1 (4,5)	0 (0)	
Comorbidades (n/%)			
Ausente	6 (27,3)	7 (31,8)	0,20 ^{\$}
Presente	7 (31,8)	2 (9,1)	
Percentual de perda de peso nos últimos 6 meses (%)	4,3 [0,0;13,3]	1,9 [1,5;6,3]	0,44 ^{\$\$\$}

Valores expressos em média (±DP) Mediana [intervalo interquartil]

^{\$}Teste Qui quadrado exato de Fischer

^{\$\$}Teste t de student

^{\$\$\$}Teste de Mann Whitney

Abreviações: GNS: Grupo não suplementado; GS: Grupo suplementado; LA: leucemia aguda; LC: leucemia crônica; LNH: linfoma não Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin. NA: Não se aplica.

Parâmetros laboratoriais e citocinas

Dentre os parâmetros laboratoriais avaliados, destaca-se que os pacientes não suplementados com óleo de peixe apresentaram aumento significativo na contagem de eritrócitos e também no hematócrito após as nove semanas de acompanhamento ($P < 0,05$).

Estas modificações não ocorreram no grupo de pacientes suplementados. Contudo, o fato de que estes parâmetros estavam relativamente mais diminuídos no momento T0 do grupo não suplementado, quando comparado ao grupo suplementado, pode ter influenciado este resultado. Adicionalmente, no grupo suplementado com óleo de peixe houve redução significativa das concentrações séricas de PCR ($P < 0,05$). O mesmo não ocorreu nos pacientes não suplementados. Dentre as citocinas que se objetivava avaliar, somente IL-1 β e IL-10 foram detectáveis nas amostras dos indivíduos que participaram no estudo, sendo que as concentrações de IL-1 β apresentaram comportamento inverso em ambos os grupos: enquanto que no grupo não suplementado houve uma tendência de redução ($p = 0,054$), no grupo suplementado houve um aumento significativo deste marcador ($p < 0,05$).

O fator de necrose tumoral não foi detectado nas amostras, fato que pode estar relacionado ao perfil das doenças, estadiamento e até sensibilidade do método utilizado por nós. As concentrações da citocina anti-inflamatória IL-10, teve um redução significativa no grupo controle, enquanto, que no grupo suplementado, não. Contudo, parece não haver melhor efeito aparente da suplementação de óleo de peixe sobre as citocinas plasmáticas dos pacientes quando comparado ao grupo controle conforme apresentados detalhadamente na Tabela 5. Não foram observadas mudanças significativas nas diferenças de médias e medianas das variáveis dos parâmetros laboratoriais.

Tabela 4- Parâmetros laboratoriais dos pacientes com neoplasias hematológicas malignas.

	Grupos		p†
	GNS (n=13)	GS (n=9)	
Eritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)			
T0	3,1 [2,4; 4,1]	3,2 [2,2; 4,5]	0,89 ^{\$\$\$}
T1	4,2 [2,8; 4,5]	3,7 [3,6; 4,0]	0,59 ^{\$\$\$}
p‡	0,00 ^{***}	0,26 [#]	
Hemoglobina (g/dl)			
T0	9,0 [8,6; 11,0]	9,9 [6,8; 13,6]	0,83 ^{\$\$\$}
T1	11,5 [9,2; 12,6]	11,9 [11,3; 12,8]	0,16 ^{\$\$\$}
p‡	0,12 [#]	0,09 [#]	
Hematócrito (%)			
T0	27,7 ($\pm 5,9$)	30,7 ($\pm 8,9$)	0,21 ^{\$\$}
T1	31,7 ($\pm 5,5$)	35,0 ($\pm 3,8$)	0,31 ^{\$\$}
p‡	0,04 ^{***}	0,10 ^{##}	
Leucócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)			
T0	4,6 [3,4; 6,2]	5,1 [4,0; 16,3]	0,56 ^{\$\$\$}
T1	4,7 [3,5; 6,6]	7,0 [4,2; 9,6]	0,30 ^{\$\$\$}
p‡	0,03 ^{**}	0,16 [#]	
PCR (mg/l)			
T0	16,9 [6,8; 75,9]	35,3 [10,2; 54,4]	0,66 ^{\$\$\$}
T1	4,3 [3,7; 28,9]	4,3 [3,2; 19,1]	0,72 ^{\$\$\$}
p‡	0,06 [#]	0,04 ^{**}	
Albumina (g/dl)			
T0	3,0 ($\pm 0,7$)	3,4 ($\pm 0,5$)	0,25 ^{\$\$}
T1	3,3 ($\pm 0,5$)	3,7 ($\pm 0,6$)	0,18 ^{\$\$}
p‡	0,08 ^{##}	0,06 ^{##}	
IL-1β (pg/ml)			
T0	0,6 [0,0; 2,3]	0,5 [0,0; 4,4]	0,40 ^{\$\$\$}
T1	0,0 [0,0; 0,4]	0,7 [0,0; 0,8]	0,27 ^{\$\$\$}
p‡	0,05 [#]	0,02 ^{**}	
IL-10 (pg/ml)			
T0	7,9 [3,0; 27,8]	1,9 [0,0; 18,2]	0,21 ^{\$\$\$}
T1	0,0 [0,0; 15,0]	0,0 [0,0; 3,3]	0,81 ^{\$\$\$}
p‡	0,04 ^{**}	0,21 [#]	

Valores expressos em média (\pm DP) Mediana [intervalo interquartil].

teste de Wilcoxon; ## teste t para dados pareados; \$\$Teste t student; \$\$\$ teste de Mann Whitney; *p<0,05; **p<0,01

Abreviações: GNS: Grupo não suplementado; GS: Grupo suplementado; PCR, Proteína-C-Reativa. T0: dados antes da primeira sessão de quimioterapia; T1: dados após 9 semanas de quimioterapia. † comparação entre os momentos T0 e T1 entre o grupo controle e óleo de peixe. ‡ Comparação entre os momentos T0 e T1 dentro do mesmo grupo.

Estado nutricional e indicadores clínicos

Após o período de nove semanas com ou sem suplementação de óleo de peixe, não foram observadas mudanças significativas, tanto intra, quanto intergrupos, nas variáveis antropométricas (peso, CB, DCT e CMB) e do estado nutricional (IMC, NRI e adequação da CB, DCT e CMB) e entre as diferenças de médias das variáveis de estado nutricional. Em contrapartida, o risco de complicações inflamatórias e nutricionais indicado pela relação PCR/albumina reduziu-se significativamente em ambos os grupos. Porém, este índice não foi estatisticamente diferente ao final do estudo quando comparados os dois grupos (tabelas 6 e 7).

Tabela 5 - Parâmetros de estado nutricional dos pacientes com neoplasias hematológicas.

	Grupos		p†
	GNS (n=13)	GS (n=9)	
Peso atual (kg)			
T0	72,4 (±11,6)	68,1 (±10,3)	0,38 ^{\$\$}
T1	69,9(±11,7)	68,0 (±8,2)	0,68 ^{\$\$}
p‡	0,20 ^{##}	0,96 ^{##}	
IMC (kg/m²)			
T0	25,7 (±4,0)	24,6 (±4,1)	0,52 ^{\$\$}
T1	24,8(±3,8)	24,5 (±3,4)	0,85 ^{\$\$}
p‡	0,17 ^{##}	0,91 ^{##}	
CB (cm)γ			
T0	29,8 (±3,4)	30,2 (±3,5)	0,81 ^{\$\$}
T1	29,1(±3,8)	30,9 (±3,2)	0,25 ^{\$\$}
p‡	0,27 ^{##}	0,24 ^{##}	
DCT (mm)			
T0	24,5 [20,0; 29,0]	22,0 [20,5; 23,0]	0,26 ^{\$\$\$}
T1	23,0 [17,0; 31,0]	21,0 [20,0; 25,0]	0,95 ^{\$\$\$}
p‡	0,08 [#]	0,72 [#]	
CMB (cm)γ			
T0	21,7 (±2,7)	23,3 (±3,3)	0,21 ^{\$\$}
T1	22,0 (±1,8)	23,7 (±4,1)	0,95 ^{\$\$\$}
p‡	0,15 ^{##}	0,72 [#]	
PCR/albumina			
T0	5,1 [2,0; 31,6]	12,6 [2,8; 18,1]	0,35 ^{\$\$\$}
T1	1,4 [1,0; 9,0]	1,1 [0,9; 6,8]	0,28 ^{\$\$\$}
p‡	0,04 ^{#*}	0,04 ^{#*}	
NRI			
T0	86,0 [84,7; 88,9]	91,3 [88,1; 94,6]	0,15 ^{\$\$\$}
T1	89,4 [79,8; 91,4]	93,0 [88,0; 101,6]	0,07 ^{\$\$\$}
p‡	0,31 [#]	0,16 [#]	

Valores expressos em média (±DP) ou mediana [intervalo interquartil].

#teste de Wilcoxon; ##teste t para dados pareados; \$\$Teste t de student

\$\$\$ teste de Mann Whitney; *p<0,05

Abreviações: GNS: Grupo não suplementado; GS: Grupo suplementado; PCR, Proteína-C-Reativa. IMC: Índice de massa corporal; CB: Circunferência do braço; DCT: Dobra tricipital; CMB: Circunferência muscular do braço; CMB-ad: adequação da CMB; PCR/albumina: a razão entre as concentrações séricas de PCR e albumina; NRI: Índice de risco nutricional. T0: dados antes da primeira sessão de quimioterapia; T1: dados após 9 semanas de quimioterapia. † comparação entre os momentos T0 e T1 entre o grupo controle e óleo de peixe. ‡ Comparação entre os momentos T0 e T1 dentro do mesmo grupo. γ: dados ignorados.

Tabela 6- Parâmetros de estado nutricional dos pacientes com neoplasias hematológicas.

	Grupos		p†
	GNS (n=13)	GS (n=9)	
Adequação CB (%)^γ			
T0	95,2 (±12,2)	100,3 (±10,8)	0,33 ^{\$\$}
T1	93,0 (±13,0)	102,7 (±9,5)	0,07 ^{\$\$}
p‡	0,36 ^{##}	0,24 ^{##}	
Adequação DCT (%)			
T0	172,7 [113,7; 226,1]	128,9 [102,5; 170,0]	0,36 ^{\$\$\$}
T1	137,3 [90,2; 269,6]	118,2 [96,2; 210,0]	0,87 ^{\$\$\$}
p‡	0,10 [#]	0,86 [#]	
Adequação CMB (%)^γ			
T0	84,6 (±14,7)	97,0 (±15,8)	0,08 ^{\$\$}
T1	86,0 (±12,3)	97,6 (±15,6)	0,07 ^{\$\$}
p‡	0,60 ^{##}	0,86 ^{##}	

Valores expressos em média (±DP) ou Mediana [intervalo interquartil].

Teste de Wilcoxon; ## Teste t para dados pareados; \$\$Teste t de student; \$\$\$ teste de Mann Whitney

Abreviaturas: GNS: Grupo não suplementado; GS: Grupo suplementado; CB: Circunferência do braço; DCT: Dobra cutânea tricipital; CMB: Circunferência muscular do braço; T0: dados antes da primeira sessão de quimioterapia; T1: dados após 9 semanas de quimioterapia. γ: dados ignorados. † comparação entre os momentos T0 e T1 entre o grupo controle e óleo de peixe. ‡ Comparação entre os momentos T0 e T1 dentro do mesmo grupo.

Entretanto, ao considerar o diagnóstico do estado nutricional indicado por estas variáveis, observamos que os pacientes do grupo não suplementado apresentaram alteração da sua classificação nutricional pelas adequações, havendo tendência dos pacientes do grupo controle a passarem de uma categoria de índices/valores maiores para outra categoria de índices/valores menores, indicando perda de massas

corporais, ao passo que no grupo suplementado, houve manutenção (na categoria de índices/valores) ou ganho destas massas (categoria de índices/valores maiores), de importância clínica, mas sem diferença estatística entre as proporções de desnutridos, ou não, em ambos os grupos ao final do estudo e em um mesmo grupo, considerando ambos os momentos (tabela 8).

Tabela 7- Parâmetros de estado nutricional dos pacientes com neoplasias hematológicas.

	Grupos		p ^{\$}
	GNS (n/%)	GS (n/%)	
Adequação CB (T0)[†]			NA
Desnutrição	3 (25,0)	1 (11,1)	
Eutrofia	9 (75,0)	5 (55,7)	
Excesso de peso	0 (0,0)	3 (33,3)	
Adequação CB (T1)[†]			NA
Desnutrição	4 (33,3)	0 (0,0)	
Eutrofia	7 (58,3)	6 (66,7)	
Excesso de peso	1 (8,3)	3 (33,3)	
Adequação DCT (T0)			NA
Desnutrição	1 (7,7)	2 (22,2)	
Eutrofia	1 (7,7)	1 (11,1)	
Excesso de peso	11 (84,6)	6 (66,7)	
Adequação DCT (T1)			NA
Desnutrição	3 (23,1)	2 (22,2)	
Eutrofia	2 (15,4)	1 (11,1)	
Excesso de peso	8 (61,5)	6 (66,7)	
Adequação CMB (T0)[†]			0,20
Desnutrição	8 (66,7)	3 (33,3)	
Eutrofia	4 (33,3)	6 (66,7)	
Adequação CMB (T1)[†]			0,09
Desnutrição	9 (75,0)	3 (33,3)	
Eutrofia	3 (25,0)	6 (66,7)	
PCR/Albumina (T0)			NA
Sem risco	0 (0,0)	0 (0,0)	
Baixo risco	2 (15,4)	2 (22,2)	
Médio Risco	2 (15,4)	0 (0,0)	
Alto risco	9 (69,2)	7 (77,8)	
PCR/Albumina (T1)			NA
Sem risco	0 (0,0)	1 (0,0)	
Baixo risco	4 (30,8)	6 (75,0)	
Médio Risco	5 (38,5)	0 (0,0)	
Alto risco	4 (30,8)	2 (25,0)	

\$Qui quadrado exato de Fisher

Abreviaturas: GNS: Grupo não suplementado; GS: Grupo suplementado; CB: Circunferência do braço; DCT: Dobra cutânea tricipital; CMB: Circunferência muscular do braço; PCR:

Proteína C-reativa; NRI: Índice de risco nutricional. T0: dados antes da primeira sessão de quimioterapia; T1: dados após 9 semanas de quimioterapia. γ: dados ignorados

Em relação aos sinais e sintomas clínicos apresentados, os mais frequentes foram, xerostomia, falta de apetite, náusea, vômito, disgeusia, diarreia e distensão abdominal, conforme observado na tabela 9. É importante destacar a importância clínica desse resultado, que apesar de não apresentar diferença estatística, pois o número de pacientes foi menor dos que apresentaram estes parâmetros após as nove semanas de suplementação com óleo de peixe.

Tabela 8- Parâmetros de sinais e sintomas clínicos dos indivíduos com neoplasias hematológicas.

	Grupos		p ^{\$†}
	GNS (n/%)	GS (n/%)	
Xerostomia			
T0	6 (46,2)	3 (33,3)	0,67
T1	8 (61,5)	5 (55,6)	1,00
p ^{###‡}	0,69	0,69	
Falta de apetite			
T0	7 (53,8)	3 (33,3)	0,42
T1	6 (46,2)	2 (22,2)	0,38
p ^{###‡}	1,00	1,00	
Náusea			
T0	4 (30,8)	5 (55,6)	0,38
T1	7 (53,9)	2 (22,2)	0,20
p ^{###‡}	0,38	0,25	
Vômito			
T0	2 (15,4)	4 (44,4)	0,18
T1	5 (38,5)	0 (0)	0,18
p ^{###‡}	0,38	0,13	
Disgeusia			
T0	3 (23,1)	3 (33,3)	0,66
T1	6 (46,2)	2 (22,2)	0,38
p ^{###‡}	0,38	1,00	
Diarreia			
T0	1 (7,8)	1 (11,1)	1,00
T1	5 (38, 5)	0 (0,0)	0,18
p ^{###‡}	0,22	1,00	
Distensão abdominal			
T0	3 (23,1)	2 (22,2)	1,00
T1	2 (15,4)	0 (0,0)	0,61
p ^{###‡}	0,71	0,32	

\$ Qui quadrado exato de Fisher; ### Qui quadrado de McNemar

Abreviaturas: GNS: Grupo não suplementado; GS: Grupo suplementado; T0: dados antes da primeira sessão de quimioterapia; T1: dados após 9 semanas de quimioterapia. † comparação entre os momentos T0 e T1 entre o grupo controle e óleo de peixe. ‡ Comparação entre os momentos T0 e T1 dentro do mesmo grupo.

Perfil dos Ácidos Graxos Plasmáticos

Foram detectados 11 ácidos graxos plasmáticos por HPLC, dentre esses, não houve separação do ácido graxo araquidônico e palmitoléico devido às condições da coluna e temperatura, portanto foram expressos em conjunto. Dentre os ácidos graxos que apareceram em maior proporção no período basal e final de ambos os grupos destacaram-se o linoleico e palmítico sendo que o primeiro aumentou significativamente no GNS e o palmítico aumentou significativamente no GS após período de nove semanas. Houve um aumento significativamente maior dos ácidos graxos araquidônico+palmitoléico no GNS enquanto que no GS o aumento do EPA foi de aproximadamente 2,2 vezes mais ($p<0,01$). Apesar da não significância no GS do ácido graxo DHA no período de nove semanas de suplementação, pode-se observar que houve uma tendência ao aumento ($p=0,074$) o que não ocorreu no GNS conforme observado na tabela 10.

Tabela 9- Percentual (%) de ácidos graxos plasmáticos em pacientes com neoplasias.

Ácidos Graxos	Grupos					
	GNS-T0 (n=12)	GNS-T1 (n=12)	p	GS-T0 (n=9)	GS-T1 (n=9)	p
12:0[#]	0,61[0,42-0,87]	0,49[0,41-1,04]	0,83	0,62[0,44-0,82]	0,74[0,52-1,08]	0,57
14:0[#]	0,31[0,24-1,26]	0,69[0,34-0,82]	0,61	0,38[0,21-0,45]	0,78[0,45-1,18]	0,07
16:0^{##}	22,75(±1,63)	24,94(±3,24)	0,08	19,34(±4,94)	24,07(±3,64)	0,03*
18:0^{##}	22,32(±6,66)	14,35(±2,62)	0,00**	16,02(±4,33)	13,23(±3,69)	0,10
18:1n-9[#]	14,68[11,70-16,78]	15,94[13,71-17,85]	0,58	17,19[13,06-20,59]	14,52[12,71-16,61]	0,13
16:1n-7 + 20:4n-6^{##}	7,10(±2,25)	8,68(±2,30)	0,04*	10,43(±2,13)	10,37(±1,82)	0,90
18:2n-6^{##}	28,67(±5,44)	32,28(±6,00)	0,01*	32,17(±4,87)	30,85(±6,63)	0,59
18:3n-3[#]	0,19[0,17-0,22]	0,22[0,20-0,40]	0,05	0,19[0,15-0,31]	0,29[0,28-0,34]	0,20
20:5n-3[#]	0,52[0,32-0,79]	0,63[0,48-0,84]	0,07	0,51[0,40-1,19]	1,10[0,86-1,52]	0,00**
22:6n-3[#]	0,90[0,62-2,37]	0,99[0,64-3,00]	0,77	1,06[0,77-1,60]	1,83[1,12-2,53]	0,07

Valores expressos em média (±DP) Mediana [intervalo interquartil].

#Wilcoxon; ## Teste t para dados pareados; * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Comparação entre os momentos T0 e T1 dentro do mesmo grupo.

Abreviações: GNS: grupo não suplementado, GS: grupo suplementado, AA: ácido araquidônico, EPA: ácido eicosapentaenoico, DHA: ácido docosahexaenoico, T0: dados antes da primeira sessão de quimioterapia; T1: dados após 9 semanas de quimioterapia. Ácido láurico (12:0); Ácido mirístico (14:0); Ácido palmítico (16:0); Ácido esteárico (18:0); oléico (18:1n-9); Ácido palmitoleico (16:1n-7); Ácido araquidônico (20:4n-6); Ácido Ácido linoleico (18:2n-6); Ácido alfa-linolênico (18:3n-3); Ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3); Ácido docosahexaenóico (22:6n-3);

Discussão

O potencial efeito modulador dos ácidos graxos poli-insaturados (EPA e DHA) em neoplasias hematológicas tem sido demonstrado nos últimos anos (10,28). Contudo, estudos "*in vivo*" ainda são escassos e apresentam desenhos metodológicos diferentes, o que dificulta a comparação entre eles, e consequentemente, uma afirmação conclusiva sobre as evidências apresentadas. Este estudo fornece dados que possibilitam expandir para um estudo clínico de fase II, baseado em evidências de estudos *in vivo* que apresentam potenciais efeitos terapêuticos do óleo de peixe.

A amostra foi constituída por pacientes em diferentes situações onco-hematológicas, com variados graus de estadiamento e comorbidades, além das diferenças entre o sexo e medicamentos quimioterápicos. Apesar desta limitação, os dados oferecem informações importantes, de potencial relevância clínica, sobre as características do estado nutricional de pacientes nessas condições de agravo à saúde, antes e após nove semanas de quimioterapia, com ou sem suplementação nutricional com 2g/dia de óleo de peixe.

Dentre os principais resultados pode-se destacar que o estado nutricional desses indivíduos no momento inicial da doença ou anterior ao tratamento, não se mostrou comprometido segundo os valores de IMC, adequação da CB e DCT em nove semanas de tratamento. É sabido que o IMC sozinho pode não ser indicador suficiente para avaliação do estado nutricional, pois o peso também está relacionado à massa muscular e a distribuição de gordura pelo corpo. Contudo, é uma ferramenta muito utilizada e ainda eficaz para o diagnóstico nutricional em seus diferentes graus (29). Corroborando com nossos resultados, outros estudos também demonstraram que no momento basal a maior parte dos pacientes diagnosticados, com diferentes tipos de neoplasias hematológicas, não está desnutrida considerando apenas os dados de IMC (30-33).

Quando analisados, os valores de NRI e adequação da CMB no GNS, estes se mostraram levemente desnutridos no momento basal e

final, o que não ocorreu no GS, uma vez que a CB reflete a composição corpórea total e a CMB é utilizada para estimar a massa corpórea magra (34).

Após as nove semanas de acompanhamento, os pacientes do GNS apresentaram algumas alterações no estado nutricional, segundo as adequações das medidas antropométricas classificadas por categoria em ordem de desnutrição, eutrofia e excesso de peso. Resultado similar foi encontrado em uma coorte prospectiva, que foi avaliado o impacto do estado nutricional no momento em que os pacientes foram diagnosticados com LNH e após o tratamento quimioterápico, as alterações do estado nutricional em pacientes acima de 60 anos estavam associadas com a toxicidade apresentada pelo tratamento (35).

Esses achados podem justificar as possíveis causas da alteração do estado nutricional em nossos pacientes não suplementados. Esta alteração não foi observada nos pacientes do GS, que apesar da não significância estatística, foi observado que houve manutenção do estado nutricional, classificados por categoria, e das médias de peso isoladas (diminuição de 2,5 kg no GNS vs. 0,1kg no GS, sugerindo um possível efeito protetor do óleo de peixe). A manutenção ou aumento de peso corporal em pacientes diagnosticados com câncer durante a quimioterapia, foi também observado por outros autores (12,36-38), que suplementaram 2g/dia de óleo de peixe (no período, entre 8 a 9 semanas), porém, apresentavam outros tipos de doenças, em leucemias e linfomas a manutenção do peso foi encontrada somente neste estudo.

O principal parâmetro que foi influenciado pelo tratamento quimioterápico foi a razão PCR/albumina. No GNS a classificação de risco passou de alto para moderado. Nos pacientes que receberam óleo de peixe, a classificação de risco passou de alto para baixo risco. Apesar de falta de significância estatística. Este resultado de declínio de classificação de risco pode ser indicativo de efeito positivo da suplementação com óleo de peixe. O mesmo já foi demonstrado em indivíduos com câncer colo retal (38). Assim, este pode ser um dos possíveis marcadores sensíveis à suplementação de óleo de peixe que sinaliza melhora do estado inflamatório nutricional nestes indivíduos.

Não houve efeito da suplementação de óleo de peixe sobre as citocinas plasmáticas IL-1 beta e IL-10 dos pacientes quando comparado ao grupo controle. Nosso estudo mostrou que em ambos os grupos existiu uma diminuição destes marcadores entre os momentos inicial e final do estudo. Um estudo considerou concentrações elevadas de IL-10, como sendo acima de 10 pg/mL em pacientes diagnosticados com Linfoma de Hodgkin em comparação com indivíduos saudáveis (39).

Um terceiro estudo realizado por Gupta et al. (40) encontrou níveis elevados de IL-10 em amostras do soro de alguns pacientes em pré-tratamento, diagnosticados com linfoma difuso de grande células B, eles separaram os pacientes em dois grupos (níveis elevados e baixos de IL-10), 35 pacientes foram alocados para cada grupo de acordo com a concentração da citocina (maior ou igual a 26pg/ml e menor que 26pg/ml) e correlacionaram com alguns desfechos clínicos, dentre eles a remissão completa da doença e a sobrevida livre de eventos, que se mostrou mais curto em pacientes que tinham elevadas concentrações de IL-10 no período basal. Inversamente, nos nossos pacientes, as medianas de IL-10, ficaram inferiores a estes valores encontrados. O número de voluntários do estudo, a diversidade de diagnósticos, estadiamentos, comorbidades e a faixa etária heterogênea, limita a discussão adicional dos dados relacionados com estes marcadores imunológicos.

Considerando a possível toxicidade quimioterápica, podemos destacar cinco sinais e sintomas apresentados pelos pacientes: falta de apetite, náusea, vômito, disgeusia e diarreia. A relevância deste dado clínico, que apesar da não significância, mostra que em comparação ao GS a maior parte dos pacientes que não receberam o suplemento, apresentaram estes eventos após a quimioterapia, também observados por Malihi et al. (41), sugerindo, um possível efeito protetor e que o óleo de peixe não apresentou toxicidade e foi tolerado pela maioria dos pacientes suplementados.

Os dados da cromatografia líquida de alta eficiência demonstraram que 2 g/dia de óleo de peixe contendo 367 mg de EPA e 243 mg de DHA durante nove semanas foi suficiente para alterar a composição de ácidos graxos dos constituintes lipídicos plasmáticos, com aumento de 2,2 vezes de EPA e 1,8 vezes de DHA no GS, corroborando com outros estudos (11,12,38). Os pacientes do GNS também apresentaram um pequeno aumento de EPA e DHA entre o tempo de acompanhamento, fato este também observado por Cvetković et al.(42).

Utilizando 2g/dia de óleo de peixe, pacientes com neoplasias hematológicas apresentaram leve atenuação da redução de peso corporal, diminuição mais pronunciada das concentrações séricas de PCR e do risco inflamatório nutricional, refletido pela relação PCR/albumina. Estes parâmetros apontam para melhora do estado inflamatório-nutricional em indivíduos com neoplasias hematológicas suplementados com óleo de peixe durante tratamento quimioterápico.

Referências

- 1.Pereira J, et al. Papel da célula endotelial em neoplasias hematológicas. *Rev Bras Hematol Hemoter* **30**, 3, 223-228, 2008.
- 2.Zhu J. Paul W. E. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*. **112**, 5, 2008.
- 3.Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy e Bioallied Sciences*, **3**, 1, 118-27, 2011.
- 4.Ingenbleek Y; Carpentier Y.A. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* **55**, 91-110, 1985.
- 5.Muscaritoli M. Suporte Nutricional e Metabólico nas Neoplasias Malignas Hematológicas e Transplante de Células-tronco Hematopoéticas. In: GIBNEY, M.J; et al. *Nutrição Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan **14**, 208, 2007.
- 6.El-chennawi F.A. et al. Immune reconstitution during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia, relation to co-existing infection. *Hematology* **13**, 4, 203-209, 2008.
- 7.Garofolo A; petrilli A S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev. Nutr.*, Campinas **19**, n. 5, 2006.
- 8.Ravasco P. et al. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. *Clin Oncol*, **15**, 443-450, 2003.
- 9.Kalish, B, T; Fallon, E, M; Puder, M. A Tutorial on Fatty Acid Biology, *J. Parenter Enteral Nutr*, **36**, 380-388, 2012.
- 10.Hajjaji, N; Bognoux, P. Selective sensitization of tumors to chemotherapy by marine-derived lipids: a review. *Cancer Treat Rev*. **39**, 5, 473-88, 2012.
- 11.Fahrman, J.F; Hardman, W.E. Omega 3 fatty acids increase the chemo-sensitivity of B-CLL derived cell lines EHEB and MEC-2 and of B-PLL-derived cell line JVM-2 to anti-cancer drugs doxorubicin,

vincristine and fludarabine. *Lipids in Health and Disease* **12**, 1, 36-45, 2013.

12.Bonato S.J.R. et al. Fish Oil Supplementation Improves Neutrophil Function During Cancer Chemotherapy. *Lipids* **47**, 4, 383-389, 2012.

13.Pinho N.B. et al. **Projeto Diretrizes**: terapia nutricional na oncologia. 2011.

14.Van der meij B. S. et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr* **66**, 399-404, 2012.

15.WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report, nº. 854. Physical Status: The use and interpretation of antropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

16.Frisancho A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition* **34**, 2540-2545, 1981.

17.Frisancho, A.R. *Antropometric Standards for the assessment of growth and nutrition status*. Michigan, USA: The University of Michigan Press, p.195, 1990.

18.WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI classification. Geneva, Switzerland. **WHO**, 2008.

19.World Health Organization. BMI classification. Geneva, Switzerland. **WHO**, 2007.

20.Blackburn G.L. et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* **1**,11-22, 1977.

21.Width M; Reinhard T. The clinical dietitian's essential pocket guide. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2009.

22.Corrêa C.R. et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice de prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). *Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* **38**, 183-190, 2002.

- 23.Lasky F. D. et al. Evaluation of a bromocresol purple method for the determination of albumin adapted to the DuPont aca discrete clinical analyzer. *Clinical Biochemistry* **18**, 5, 290-296, 1985.
- 24.Ledue, T. B. et al Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Annals of Clinical Biochemistry* **35**, 6, 745-753, 1998.
- 25.Nishiyama-naruke, et al. HPLC determination of underivatized fatty acids saponified at 37 °C analysis of fatty acids in oils and tissues. *Analytical Letters* **31**, 14, 2565-2576, 1998.
- 26.Folch J; Lees M; Stanley G.H.S. Simple method for the isolation and purification total lipids from animal tissues. *The Journal of Biological Chemistry* **226**, 497-509, 1957.
- 27.Abushufa R, Reed P, Weinkove C. Fatty acids in erythrocytes measured by isocratic HPLC. *Clin Chem.* **40**, 9, 1707-12, 1994.
- 28.Fahrman, et al. Inhibition of nuclear factor kappa B activation in early-stage chronic lymphocytic leukemia by omega-3 fatty acids. *Cancer Invest.* **31**, 1, 24-38, 2013.
- 29.Santarpia, L; Contaldo, F; Pisanisi, F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **2**, 27–35, 2011.
- 30.Brunner, A. M. et al. Association between baseline body mass index and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* **88**, 8, 642-6, 2013.
- 31.Jesse D. Troy et al. Associations Between Anthropometry, Cigarette Smoking, Alcohol Consumption and Non-Hodgkin Lymphoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *American Journal of Epidemiology.* **171**, 12, 1270–1281, 2010.

- 32.Lu Yani et al., Body Size, Recreational Physical Activity, and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Risk Among Women in the California Teachers Study. *American Journal of Epidemiology* **170**,10, 1231–1240, 2009.
- 33.Wenzell C. M. Outcomes in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight. *Am J Hematol.* **88**, 10, 906-9, 2013
- 34.Vannucchi H. Del lama, U. M. R, Marchini, J. S. Avaliação do Estado Nutricional. In: Simpósio Semiologia Especializada, Ribeirão Preto, *Medicina*. Capítulo I, **29**, 5-18, 1996.
- 35.Park S. et. al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large b-cell lymphoma patients treated with rituximab-chop. *Nutr Cancer*, **66**, 2, 225-233, 2014.
- 36.Finocchiaro, C. et al. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* , **108**, 327–333, 2012.
- 37.Silva J.A.P. et al. Fish oil supplementation alters markers of inflammation and nutritional status in colorretal câncer patients. *Nutrition and Cancer* p.1-7, 2012.
- 38.Mocellin, M. C. Fish Oil Decreases C-Reactive Protein/Albumin Ratio Improving Nutritional Prognosis and Plasma Fatty Acid Profile in Colorectal Cancer Patients *Lipids* **48**, 9, 879-888, 2013.
- 39.Sarris, A. H. Interleukin-10 levels are often elevated in serum of adults with Hodgkin's disease and are associated with inferior failure-free survival *Annals of Oncology* **10**, 433-440, 1999.
- 40.Gupta M. Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B-cell lymphoma: a mechanism of aberrant JAK2 activation, *BLOOD*,**119**, 12, 2844-2853, 2012.

41.Malihi Z. et al. Status and quality of life in patients with acute leukaemia prior to and after induction chemotherapy in three hospitals in Tehran, Iran: a prospective study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, **05**, 2013.

42.Cvetkovic Z. et al. Distribution of plasma fatty acids is associated with response to chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients *Med Oncol* **30**, 741, 1-7, 2013.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos nossos resultados pode-se destacar que o estado nutricional desses pacientes no momento inicial da doença ou anterior ao tratamento, não estava comprometido, com base nos parâmetros antropométricos.

Além disso, foi observado também que a suplementação de 2g/dia com óleo de peixe foi tolerada pelos pacientes e promoveu a manutenção do estado nutricional segundo as classificações das adequações antropométricas, de importância clínica, tendo em vista que influencia o estado geral de saúde do paciente.

Menor número de pacientes suplementados com óleo de peixe apresentou sinais e sintomas referentes à xerostomia, falta de apetite, náusea, vômito, disgeusia, diarreia e distensão abdominal, além disso, não houve relato de que o óleo de peixe apresentou algum efeito adverso.

O protocolo da suplementação realizado neste estudo mostrou eficácia em alterar a composição dos ácidos graxos plasmáticos.

A proteína-C-reativa se mostrou mais sensível à suplementação, reduzindo significativamente no grupo suplementado, além da redução mais pronunciada do risco inflamatório nutricional refletido pela relação PCR/albumina. Estes parâmetros sugerem melhora do estado inflamatório-nutricional em indivíduos com neoplasias hematológicas suplementados com óleo de peixe.

Por fim, estas informações fornecem dados que corroboram a utilização do óleo de peixe nesta população.

REFERÊNCIAS

- ABUSHUFA, R. REED, P. WEINKOVE, C. Fatty acids in erythrocytes measured by isocratic HPLC. **Clin Chem.** v. 40, n. 9, p. 1707-12, 1994.
- ALIBHAI, S. M. H. et al. A clinical trial of supervised exercise for adult in patients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. **Leukemia Research**, v. 36, p. 1255– 1261, 2012.
- ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**. v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.
- ALTENBURG, ET AL. A novel 2,6diisopropylphenyl–docosahexaenoamide conjugate induces apoptosisin T cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. **Biochem Biophys Research Commun**, v. 411, p. 427-432, 2011.
- ALTIERI, A.; BERMEJO, J. L.; HEMMINKI, K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish family cancer database. **Blood**, v.106 p.668-672, 2005.
- AMOS, T. A.; GORDON, M. Y. Sources of human hematopoietic stem cells for transplantation-a review. **Cell Transplantation**. v. 4, n. 6, p. 547-69, 2005.
- ANDERSON, B.M., MA, D. L.; Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? **Lipids in Health and Disease**, v.8, n.33, 2009.
- ANAND, P. et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. **Pharm Res**. v. 25, p. 2097-2116, 2008.
- ANON. Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. **Rev Panam Salud Pública**, v. 12, p.366-70, 2002.
- ARAB, L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. **The journal of nutrition**, v.133, n.3, p. 925-932, 2003.

ARSHAD, A. et al. Cellular and plasma uptake of parenteral omega-3 rich lipid emulsion fatty acids in patients with advanced pancreatic cancer. **Clin Nutr.** V. 13, p. 1-5, 2013.

ARTERBURN, L.M; E.B. HALL; H. OKEN, Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans, **Am. J. Clin. Nutr.**, v.83 p. 1467S–1476S 2006.

AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION -A.S.P.E.N. **Clinical Guidelines:** terapia nutricional durante o tratamento de câncer e no transplante de medula óssea as recomendações nutricionais quanto ao consumo do óleo de peixe, 2012.

BAIN, J.B. **Diagnóstico em Leucemias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.

BABCOCK, T. A. et al. Modulation of LPS-stimulated macrophage tumor necrosis factor- α production by α -3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10, **J. Surg. Res.**, v.107, p.135–139, 2002.

BAYRAM, I. et al. The Use of a Protein and Energy Eicosapentaenoic Acid Containing Supplement for Malignancy-Related Weight Loss in Children. **Pediatr Blood Cancer**, v. 52 p. 571-574, 2009.

BEUTLER, E. Discrepancies between genotype and phenotype in hematology: an important frontier. **Blood**. V. 98, p. 2597-602, 2001.

BEUTLER, E. et al. Hodgkin Lymphoma. **Williams Hematology** 6th ed. New York, McGraw-Hill p.1215-1235, 2001.

BALESTRIERI, M.L. et al. Understanding the immunoangiostatic CXC chemokine network. **Cardiovasc Res.** v.78, p. 250-256, 2008.

BONATTO, S.J.R. et al. Fish Oil Supplementation Improves Neutrophil Function During Cancer Chemotherapy. **Lipids**, v 47, n.4, p.383-389, 2012.

BONNEFOY, M. et al. Usefulness of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in hospitalized elderly patients. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 68, p. 189-195, 1998.

BLACKBURN, G.L. et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **JPEN**, v 1, p.11-22, 1977.

BLACKBURN, G.L; THORNTON, P.A. Nutritional assessment of the hospitalized patient. **Med Clin North Am**, v 63, n.5, p.11103-11115, 1979.

BRASIL. Estimativa 2012/2013: Incidência de Câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro, RJ, INCA, 2012. Disponível em: < <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/>> Acesso em : 23 maio 2013.

BRUNNER, A. M.; Association between baseline body mass index and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leucemia. **American Journal of Hematology**, 30 maio 2013.

BURNS, C. P, et al. Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B study 9473. **Clin Cancer Res**. v. 12, p. 3942-3947, 1999.

CAPRA, S.; FERGUSON, M.; RIED, K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome - **Nutrition issues for patients**, *nutrition*17:769-772, 2001.

CAO, Y.; PRESCOTT, S. M. Many actions of ciclooxigenase-2 in cellular dynamics and in cancer. **J. Cell. Physiol**, v. 190, n. 3, p. 279-286, 2002.

CALDER, P. C. Omega-3 polinsaturados ácidos gordos e inflamatórias processos: nutrição ou farmacologia? **British Journal of Clinical Pharmacology**, 75:3 p. 645–662, 2012.

CALDER, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. **Biochimie**, v 91, p791-795, 2009.

CALDER, F. C. Review Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. **Mol. Nutr. Food Res**, v.52, p. 885 – 897, 2008.

CALLE, E. E. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. **N Engl J Med.** v. 348(17) p. 1625-1638, 2011.

CANTWELL, M.M. Assessment of individual fatty acid intake. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 59, p. 187-191, 2000.

CAROLE, F. et al. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. **Support Care Cancer**, 21:59–66, 2012.

CASTILLO, J. J. et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: A meta-analysis of prospective cohort studies **Leukemia Research**, v. 36, p. 868– 875, 2012.

COUSSENS, L.M; WERB Z. Inflammation and cancer. **Nature**. v. 420, p.860-7, 2002.

CORPELEIJN, E. et al. Improvements in glucose tolerance and insulin sensitivity after lifestyle intervention are related to changes in serum fatty acid profile and desaturase activities: the SLIM study. **Diabetologia**, v.49, p.2392–2401, 2006.

CORTES, J; KANTARJIAN, H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. **Semin Hematol**. v. 40, n. 1, p. 79-86, 2003.

CORRÊA, C.R. et al. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice de prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). **Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, p.183-190, 2002.

CURFS, J.H; MEIS, J.F; HOOGKAMP-KORSTANJE, J.A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clin Microbiol Rev.** v. 10, p. 742-780, 1997.

CHAPKIN, R.S.; MC MURRAY, D.N.; LUPTON, R.J. Colon cancer, fatty acids and anti-inflammatory compounds. **Cur Opin Gastroenterol**, v. 23, p. 48-54, 2007.

CHEN, T. et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. **Cancer Treat Rev.** v. 37(4) p. 312–320, 2011.

CHIU, L. C. WONG, E. Y. OOI, V. E. Docosahexaenoic acid modulates different genes in cell cycle and apoptosis to control growth of human leukemia HL60 cells. **Intern J Oncol**, v.25, n.3, p.737-744, 2004.

DAMSGAARD, C.T; FROKIAER, H; LAURITZEN, L. The effects of fish oil and high or low linoleic acid intake on fatty acid composition of human peripheral blood mononuclear cells. **Br J Nutr**, v.99, p.147-154, 2008.

DAVIES, M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. **Eur J Oncol Nurs**, v. 9, p. 64–73, 2005.

DE LIMA, T. M; AMARANTE-MENDES G. P; CURI, R. Docosahexaenoic acid enhances the toxic effect of imatinib on Bcr-Abl expressing HL-60 cells. **Toxicol In Vitro** v. 21(8) p. 1678–85, 2007.

DRANOFF, G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. **Nat Rev Cancer** v. 4, p. 11-22, 2004.

DOUER, D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. **Best Pract Res Clin Haematol**, v. 16, n. 3, p. 357-67, 2003.

DONOHUE, C.L; RYAN. A.M; REYNOLDS, J.V. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. **Gastroenterol Res Pract** v. 60 p.14-34, 2011.

ECKER, C.S. et al. Leucemia linfóide aguda: a importância do laboratório de líquido para o sucesso do tratamento. **Rev. Bras. Anal. Clin**, v.41, n.3, p.201-203, 2009.

EL-CHENNAWI, F.A. Et al. Immune reconstitution during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia, relation to co-existing infection. **Hematology**, 2008.

ELIA, M. et al. Enteral(oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. **Int J Oncol**, v.28, p.5-23, 2006.

FABER, J. et al. Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. **Clinical Nutrition**, v. 32, p. 338-345, 2013.

FABER, J. et al. Supplementation with a Fish Oil-Enriched, High-Protein Medical Food Leads to Rapid Incorporation of EPA into White Blood Cells and Modulates Immune Responses within One Week in Healthy Men and Women, **The Journal of Nutrition**, p. 964-970, 2011.

FAHRMANN, et al. Inhibition of nuclear factor kappa B activation in early-stage chronic lymphocytic leukemia by omega-3 fatty acids. **Cancer Invest.** V. 31, n.1, p. 24-38, 2013.

FAHRMANN, J.F; HARDMAN, W.E. Omega 3 fatty acids increase the chemo-sensitivity of B-CLL derived cell lines EHEB and MEC-2 and of B-PLL-derived cell line JVM-2 to anti-cancer drugs doxorubicin, vincristine and fludarabine. **Lipids in Health and Disease**, v.12, n.1, p. 36, 2013.

FELSHER, D.W. Reversibility of oncogene-induced cancer. **Curr Opin Genet Dev**, v.14, n.1, p. 37-42, 2004.

FEARON, K.C.H. et al. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. **Gut**, v. 52 p.1479-1486, 2003.

FEARON, K.C. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. **J Clin Oncol**, v.24 p.401–3407, 2006.

FINOCCHIARO, C. et al. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. **Br J Nutr** , v. 108, p. 327–333, 2012.

FOLCH, J.; LEES, M.; STANLEY, G.H.S. Simple method for the isolation and purification total lipids from animal tissues. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 226, p. 497-509, 1957.

FRITSCHI, L. et al. Dietary Fish Intake and Risk of Leukaemia, Multiple Myeloma, and Non-Hodgkin Lymphoma. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v 13, n.4, p.532-537, 2004.

FRISANCHO, A.R. **Antropometric Standards for the assessment of growth and nutrition status**. Michigan, USA: The University of Michigan Press, p.195, 1990.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **The Amer Jour of Clin Nut.** v.34, p. 2540-2545, 1981.

FUHRMAN, M. P. CHARNEY, P. MUELLER, C. M. Hepatic proteins and nutrition assessment. **J. Am. Nutr. Assoc.** v. 104, nº 8, p. 1258-1264, 2004.

GAROFOLO, A; PETRILLI, A S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 19, n. 5, Oct. 2006.

GARÓFOLO, A; LOPEZ, F.A. Novos conceitos e propostas na assistência nutricional da criança com câncer. **Rev Paul Pediatr**, v. 20 p. 140-146, 2002.

GAO, Y. et. al.; Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. **Gastroenterol**, v.136, p. 91-98, 2009.

GIBSON, R.J.; KEEFE, D.M. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. **Support Care Cancer**, 14(9):890–900, 2006.

GILLIS, R. C. et al. Eicosapentaenoic acid and γ linolenic acid induce apoptosis in HL60 cells. **J Surgical Research**, v. 107, p. 145-153, 2002.

GLAUS, A. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice: a European perspective. **Support Care Cancer**, 12:708–715, 2004.

GOMES, T.K.C; OLIVEIRA, S.L. O papel dos ácidos graxos essenciais no perfil de eicosanóides e sua repercussão na resposta imune . **Nutrire**, v.35, n.1, p.167-186, 2010.

GORDON, M. Y. R, et al. Clinical heterogeneity in chronic myeloid leukemia reflecting biological diversity in normal persons. **Br J Haematol**, p. 424-9, 2003.

GUPTA, D; LIS, G. C. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. **Nutrition Journal**, v. 9, p. 69-76, 2010.

GUERARD, E. J; BISHOP M. R. Overview of Non-Hodgkin's Lymphoma, 2012.

GRULICH, A. E. et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. **Lancet**, v. 370, p. 59-67, 2007.

HAJJAJI, N; BOUGNOUX, P. Selective sensitization of tumors to chemotherapy by marine-derived lipids: a review. **Cancer Treat Rev**. v.39 n. 5, p. 473-88, 2012.

HANAHAN, D; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v.144, p, 646-674, 2011.

HAMERSCHLAK, N. Leucemias. In: Coates V, Beznos GW, Franoso LA. **Medicina do adolescente**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 274-9.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **J Pediatr (Rio J)**, v, 84 n, 4 p. 52-57, 2008.

HAMIDULLAH; CHANGKIJIA, B; KONWAR, R. Role of interleukin-10 in breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, 2011.

HANAHAN, D; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**. v. 100, p.57-70, 2000.

HARRIS, S.W. et al., Comparative Effects Of An Acute Dose Of Fish Oil On Omega-3 Fatty Acid Levels in Red Blood Cells Versus Plasma: Implications for Clinical Utility. **Journal of clinical lipidology**, p.1-27, 2013.

HARDMAN, W.E. (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. **J Nutr**, v.134, p. 3427-3430, 2004.

HOSNIJEH, S. F. et al. Anthropometric characteristics and risk of lymphoid and myeloid leukemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) **Cancer Causes Control** v. 24, p. 427–438, 2013.

INGENBLEEK, Y; CARPENTIER, Y.A. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**, v. 55, p. 91-110, 1985.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA et al. Programa de análise de produtos: relatório sobre análise de gordura e colesterol em peixes. Rio de Janeiro: **Inmetro**, 2011.

INTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Leucemia**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia>>. Acesso em: 12 maio 2013.

INTITUTO NACIONAL DO CÂNCER- LNH, <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/mapa.asp?ID=23>, 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE - IOM. **Dietary reference intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)**. Washington, DF: National Academy Press, 2005.

IVERSEN, P. et al. Impaired nutritional status during intensive chemotherapy in Russian and Norwegian cohorts with acute myeloid Leukemia. **Leuk. Lymphoma**, 49; 1916–1924, 2011.

JAFFE, E.S. et al. **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. IACR Press: Lyon, 2001.

JAIN S, GAUTAM V, NASEEM S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. **Journal of Pharmacy e Bioallied Sciences**, v. 3 n. 1, p. 118-27, 2011.

JOHANSSON, S; LONNQVIST, A. OSTMAN, S., SANDBERG, A.S., WOLD, A.E. Longchain polyunsaturated fatty acids are consumed during allergic inflammation and affect T helper type 1 (Th1)- and Th2-mediated hypersensitivity differently. **British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology** , v. 160, p.411-419, 2010.

JUMP, D. B. The biochemistry of n-3 polynsaturated fatty acids. **The journal of biological chemistry**. v. 277, n. 11, p. 8755-8758, 2002.

KEATING, M.J. Chronic Lymphocytic Leukemia. IN: ES Henderson, TA Lister & MF Greaves. **Leukemia** 7th edition, Saunders Co, Philadelphia, p. 656, 2002.

KIM S.K; DEMETRI, G.D. Chemotherapy and neutropenia. **Hematol Oncol Clin North Am**, 1996.

KIM, W. et al.. n-3 polyunsaturated fatty acids suppress the localization and activation of signaling proteins at the immunological synapse in murine CD4⁺ T cells by affecting lipid raft formation. **J. Immunol.** V. 181, p. 6236–6243, 2008.

KEEFE, D.M. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. **Cancer**, 109(5):820–831, 2007.

Ledue, T. B. et al Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 35, n. 6, p.745-753, 1998.

LI Q, VERMA IM. NF- κ B regulation in the immune system. **Nat Rev Immunol**. v. 2, p. 725-734, 2002.

LI, N; GRIVENNIKOV, S.I; KARIN, M. The unholy trinity: inflammation, cytokines, and STAT3 shape the cancer microenvironment. **Cancer Cell**. v.19 n.4 p. 429-431, 2011.

LIMA KVG, MAIO R. Nutritional Status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27 n. 3 p. 707-14, 2012.

KALISH, B, T; FALLON, E, M; PUDER, M. A Tutorial on Fatty Acid Biology, **J. Parenter Enteral Nutr.** V.36, p. 380-388, 2012.

KENNETH, R. et al. Increased Body Mass Index Is Associated With Improved Survival in United States Veterans With Diffuse Large B-Cell Lymphoma, **Journal of clinical oncology**. v. 30 n. 26, 2012.

KONDRUP, J. et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002, **Clin Nutr**, v. 22, p. 415–421, 2003.

LARSSON, S. C; WOLK, A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. **Int J Cancer**. V. 122(6) p.1418-1421, 2008.

LARSSON, S.C. WOLK, A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. **Int J Cancer**, v.121 p.1564-1570, 2007.

LASKY, F. D. et al. Evaluation of a bromocresol purple method for the determination of albumin adapted to the DuPont aca discrete clinical analyzer. **Clinical Biochemistry**, v. 18, n. 5, p. 290-296, 1985.

LAKY, B, et al. Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. **Am J Clin Nutr** , v. 87 p. 1678-1685, 2008.

LECH-MARANDA, E. et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms influence the clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma. **Blood**. v.103(9):3529-3534, 2004.

LAVIANO, A; MUSCARITOLI, M; ROSSI-FANELLI, F. Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related

cachexia: a Cancer and Leukemia Group B study. **Cancer**. 103 v. 3,p. 651-652, 2005.

LI, T; PEREZ-SOLER, R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. **Target Oncol**. v. 4(2)p. 107–19, 2009.

LIESNER, R.J.; GOLDSTONE, A. H. ABC of clinical haematology: the acute leukemias. **Br J Haematol**, n. 314, p. 733-36, 1997.

LIN, E; CALVANO, S.E; LOWRY, S.F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**. v. 127, p.117-126, 2000.

LIS C. G. et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – A systematic review of the epidemiological literature. **Nutrition journal**. 11:27 doi:10.1186/1475-2891-11-27, 2012. Disponível em: < <http://www.nutritionj.com/content/11/1/27>> Acesso em: 20 maio 2013.

LOWRY, L; LINCH, D. Lymphoproliferative disorders - non-hodgkin's lymphoma, **Medicine**, v. 41 p.5, 2013.

LUSIS, M.K.P. Classificação FAB das leucemias mieloides agudas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 22, n. 2, p. 1175-8, 2000.

LYNCE, F. et al. Obesity in adult lymphoma survivors. **Leuk Lymphoma**.v. 53(4) p. 569-74, 2012.

MALIHI, Z. et al. Status and quality of life in patients with acute leukaemia prior to and after induction chemotherapy in three hospitals in Tehran, Iran: a prospective study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, EUA, 05 jan. 2013.

MAIURI, M.C. et al. Fator Nuclear- κ B regulates inflammatory cell apoptosis and phagocytosis in rat carrageenin-sponge implant model. **Am J Pathol** v. 165, p. 115-26, 2004.

MACFIE, J. European round table: the use of immunonutrients in the critically ill. **Clinical Nutrition**. V. 23, p.1426-1429, 2004.

MASO, L. D, FRANCESCHI, S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers**, v.15, p. 2078-2085, 2006).

MARANDA, L.E, et al. Serum Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-10 Levels as Markers to Predict Outcome of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in Different Risk Groups Defined by the IGHV Mutation Status. **Arch. Immunol. Ther. Exp.**, v. 60 p. 477–486, 2012.

MARTINS, S.L.R, FALCÃO, R.P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v.46, n.1,p.57-62, 2000.

MARTINEZ-CLIMENT, J. A. et al. Lymphoma stem cells: enough evidence to support their existence? **Haematologica**, v. p. 95:293-302, 2010.

MEDEIROS, B. C. et al. Impact of body-mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia. **Haematologica**, v.9, p. 97, 2012.

MICHEL, V; BAKOVIC, M. Lipid rafts in health and disease. **Biol. Cell.** v.99, p. 129–140, 2007.

MOLASSIOTISM, A. et al. A prospective observational study of chemotherapy-induced nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre. **Support Care Cancer**, 16:201–208, 2008.

MOSES, A.W. et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. **Br J Cancer**, v. 90, p.996–1002, 2004.

MOZAFFARIAN, D; WU, J.H. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? **J Nutr**, v. 142, p. 614S- 625S, 2012.

MUSCARITOLI, M. Suporte Nutricional e Metabólico nas Neoplasias Malignas Hematológicas e Transplante de Células-tronco

Hematopoéticas. In: GIBNEY, M.J; et al. **Nutrição Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. Cap.14. p.208.

MURPHY, R. A. et al. Supplementation With Fish Oil Increases First-Line Chemotherapy Efficacy in Patients With Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer **Cancer**, v. 117, p. 3774–3780, 15 ago. 2011.

NACINOVIC-DULETIC, A. et al. Correlation of serum IL-6, IL-8 and IL-10 levels with clinicopathological features and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Int J Lab Hematol**. v.30(3)p. 230-239, 2008.

NATHAN, C. Points of control in inflammation. **Nature**. v. 420, p. 846-852, 2002.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Contents of the SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/index.html (accessed May 21, 2012).

NELSON, K.A; WALSH, D. The cancer anorexia-cachexia syndrome:a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 24, p. 424-428, 2002.

NISHIYAMA-NARUKE, et al. HPLC determination of underivatized fatty acids saponified at 37 °C analysis of fatty acids in oils and tissues. **Analytical Letters**, v. 31, n.14, p. 2565-2576, 1998.

OGILVIE, G. K. et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: A doubleblind, randomized placebocontrolled study. **Cancer**, v. 88, p. 1916-1928, 2000.

OLIVEIRA, S. G; SIMAS, J. M. C; SANTOS, F. A. P. Principais aspectos relacionados às alterações no perfil de ácidos graxos na gordura do leite de ruminantes. **Arch. Veter. Sci.**, v. 9, n. 1, p. 73-80, 2004.

OLIVEIRA, B.M; DINIZ, M. S.; VIANA, M. B. Leucemias agudas na infância. **Rev Med**, v.14, n. 1, p. S33-S39, 2004.

OKADA, F. Inflammation and free radicals in tumor development and progression. **Redox Rep.** v. 7, p.357-68, 2002.

OH DA Y. et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. **Cell**, v.142, p. 687–698, 2010.

PARK, S. et. al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large b-cell lymphoma patients treated with rituximab-chop. **Nutr Cancer**, n. 66 v.2 p. 225-233, 2014.

PARKIN, D. M. Cancers attributable to infection in the UK in 2010. **Br J Cancer**, v. 105 p. 49-56, 2011.

PARRISH, C. R. Serum proteins as markers of nutrition: what are we treating? **Pratc gastroenterol.** v. 10, p. 46-64, 2006.

PATLAN, S. C; JIM YEUNG, C.P. Escalante R.F; Gagel, **J. Nausea. In Medical Care of Cancer Patients.** 94–100. p.94-100, 2009.

PELLOSO, L.A.F. et al. Cariótipo em leucemia mielóide aguda: importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n. 2, p. 150-5, 2003.

PEREIRA, J. et al. Papel da célula endotelial em neoplasias hematológicas. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v 30, n3, p223-228, 2008.

PERINI, J.A.L. et al. Ácidos graxos poliinsaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune . **Revista de Nutrição**, v.23, n.6, p. 1075-1086, 2010.

PILERI, A. S. et al. Hodgkin's Lymphoma: the pathologist's viewpoint. **J Clin Pathol**, v. 55 p. 162-176, 2002.

PISABARRO, R. Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicancias clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2. **Rev. Med. Urug**, v. 22, n. 2, p. 100-107, 2006

POLLOCK, R.E. et al. **Manual de Oncologia Clínica da UICC.** 8ª Ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, p. 919, 2006.

POLLARD, J. W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. **Nat Rev Cancer**. v. 4, p. 71-8, 2004.

POPPITT, S. D. et al. Assessment of erythrocyte phospholipid fatty acid composition as a biomarker for dietary MUFA, PUFA or saturated fatty acid intake in a controlled cross-over intervention trial, **Lipids Health Dis**, v. 4, p.30, 2005.

PIKE, L.J. Lipid rafts: bringing order to chaos. **J Lipid Res**, v. 44, p. 655–67, 2003.

PIKE, L.J. Growth factor receptors, lipid rafts and caveolae: an evolving story. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1746, p. 260–273, 2005.

PINHO, N.B. et al. **Projeto Diretrizes**: terapia nutricional na oncologia. 2011.

PRAJAPATI, B. et al. Role of NFkB in Various Immunological & Inflammatory Disorders. **International Journal of Toxicological and Pharmacological Research**, v. 2, n. 1, p. 35-39, 2010.

PRATES, J. A. M.; MATEUS, C. M. R. P. Componentes com atividade fisiológica dos alimentos de origem animal. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 97, n. 541, p. 3-12, 2002.

RAATZ, S. K. et al. Dose-Dependent Consumption of Farmed Atlantic Salmon (*Salmo salar*) Increases Plasma Phospholipid n-3 Fatty Acids Differentially, **Journal of the academy of nutrition and dietetics**, p.282-287.

RAVASCO, P.; et al. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. **Clin Oncol** 15: 443-450, 2003.

RAEBURN, C.D. et al. Cytokines for surgeons. **Am J Surg**. v. 183, p. 268-273, 2002.

RANDALL, L. M, MONK B. J; Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. **Gynecol Oncol**. v. 117(3) p .497–504, 2010.

RANZANI OT, ZAMPIERI FG, FORTE ND, AZEVEDO LCP, PARK M. C-Reactive protein/ albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. **Plos one**, 2013.

RAGUSO, C. A. DUPERTUIS, Y. M. PICHARD, C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. **Curr. Opin. Clin Nutr. Metab care** v. 6 p. 211-217, 2003.

RAVASCO, P. et al. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. **Clin Oncol**, v.15 p. 443-450, 2003.

RITCHIE, R.F. et al. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 13, n. 6, p. 273-279, 1999.

ROYNETTE, C.E. et al.. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. **Clinical nutrition**, v. 23, p.139-151, 2004.

ROCKETT, B.D. et al. Lipid raft organization is more sensitive to disruption by (n-3) PUFA than nonrafts of EL4 and B Cells. **J Nutr**, v. 141, p. 1041–8, 2011.

RUBNITZ, J. E. Pui CH. Molecular diagnostics in the treatment of leukemia. **Curr Opin Hematol**. v.6, n°4 p. 229-35, 1999.

RUXTON, C.H.S. et al. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 20, p.275-285, 2007.

SANCHEZ-CORREA, B. et al. Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: Survival is inversely correlated with IL-6 and directly correlated with IL-10 levels, **CYTOKINE**. v. 61, p. 885-891, 2013.

SANTARPIA, L. et al. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. **Nutrition**, v. 25, p. 930–931, 2009.

SANTARPIA, L; CONTALDO, F; PASANISI, F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients, **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 2, p. 27–35, 2011.

SEO, J. et al . Docosahexaenoic acid selectively inhibits plasma membrane targeting of lipidated proteins, **FASEB J.** v. 20 p. 770–772, 2006.

SERRA-MAJEM, L. et al. Dietary methods and biomarkers of omega 3 fatty acids: a systematic review. *Br J Nutr*, v. 107, n. 2, p. S64–76, 2012.

SERHAN, C.N. Novel chemical mediators in the resolution of inflammation: resolvins and protectins. **Anesthesiol Clin.** v. 242, p. 341-364, 2006.

SIDDIQUI, R.A; HARVEY, K.A; ZALOGA, G.P. Modulation of Lipid Rafts by omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Cancer: Implications for Use of Lipids During Nutritional Support, **Nutr Clin Pract**, 22:74-88, 2007.

SIEGEL, R. et al. Cancer statistics, the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. **Cancer J Clin**, v. 61 p. 212-36, 2011.

SILVA, J.A.P. et al. Fish oil supplementation alters markers of inflammation and nutritional status in colorrectal câncer patients. **Nutrition and Cancer**, p.1-7, 2012.

SILVA, A. P. et al. Plasma fatty acids, lipid metabolism and lipoproteins in rats fed on palm oil and partially hydrogenated soybean oil. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 2, p. 229-237, 2005.

SHANKLAND, R. K.; ARMITAGE, J. O.; HANCOCK, B. W.; Non-Hodgkin lymphoma. **Lancet** v. 380 p. 848–57, 2012.

SKIPWORTH, R.J.E, FEARON, K.C.H. The scientific rationale for optimizing nutritional support in cancer. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.19, p.371-377, 2007.

STEINBACH, S. et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast

cancer or gynecologic malignancies. **J. Clin. Oncol.** 27, 1899–1905, 2009.

STULNIG, T.M. et al. Polyunsaturated fatty acids inhibit T cell signal transduction by modification of detergent-insoluble membrane domains. **J Cell Biol**, v. 143, p. 637–44, 1998.

STURLAN, et. al. Docosahexaenoic acid enhances arsenic trioxide-mediated apoptosis in arsenic trioxideresistant HL-60 cells. **Blood**, v. 101(12), p. 4990–7, 2003.

STRINGER, A. M. et al. Biomarkers of chemotherapy-induced diarrhoea: a clinical study of intestinal microbiome alterations, inflammation and circulating matrix metalloproteinases, **Supportive Care in Cancer**, v. 21, p. 1843-1852, fev. 2012.

SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4 ed. Geneva: WHO Press, 2008.

SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon, IARC Press, 2008.

TANNO, T; MATSUI, W. Development and Maintenance of Cancer Stem Cells under Chronic Inflammation. **Journal of Nippon Medical School**, v.78, n.3, p.138-145, 2011.

TEFFERI, A. et al. Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc.** v.80, n.3, p. 390-402, 2005.

TURK, H. F; CHAPKIN, R.S. Membrane lipid raft organization is uniquely modified by n-3 polyunsaturated fatty acids. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 88, p.43–47, 2013.

THOMAS, R.K. et al. Epidemiology and Etiology of Hodgkin's Lymphoma. **European Society for Medical Oncology**, p. 147-151, 2002.

TOWNSEND, W; LINCH, D. Hodgkin's lymphoma in adults, **Lancet**, v. 380 p. 836–47, 2012.

VAUGHAN, V. C; M. R. HASSING; P. A. LEWANDOWSKI. Marine polyunsaturated fatty acids and cancer therapy, **British Journal of Cancer**, p. 1-7, 2013.

VAN DEN BERGHE, et al. A paradigm for gene regulation: Inflammation, NF-kappaB and PPAR, *Adv. Exp. Med. Biol.* v, 544, p.181–196, 2003.

VAN DER MEIJ, B. S. et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. **Eur J Clin Nutr**, v. 66 p.399–404, 2012.

VANNUCCHI, H. DEL LAMA, U. M. R, MARCHINI, J. S. Avaliação do Estado Nutricional. In: Simpósio Semiologia Especializada, Ribeirão Preto, **Medicina**. Capítulo I. v. 29, p. 5-18, jan./mar. 1996.

VARDIMAN JAMES W; NANCY LEE HARRIS; RICHARD D. BRUNNING. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. **Blood**. N.100, p. 2292-2302.. Jun. 2002.

VISENTAINER. et al. Concentração de ácido eicosapentanóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA) em peixes marinhos da costa brasileira. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 20, n. 1, p. 90-93, 2000.

YAN, et al. Identification of outcome-correlated cytokine clusters in chronic lymphocytic leukemia, **Blood**, v. 19 p. 5201–5210, 2011.

YAMAGAMI, T. et al. Docosahexaenoic acid induces dose dependent cell death in an early undifferentiated subtype of acute myeloid leukemia cell line. **Cancer Biol Ther.** v. 4 n. 8, p. 331-337, 2009.

YUAN, J.M; ROSS, R.K; GAO, Y.T; YU, M.C. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. **Am J Epidemiol**, v.154, p.809-816, 2001.

YUEN, D. M; FUNG, G. C. Supplements for immune enhancement in hematologic malignancies. **Hematology**, p.313-319, 2009.

YUN, L; LINCH, D. Hodgkin's lymphoma, **Lancet**, v. 361 p. 943–51, 2003.

YAMAGISHI, K. et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, p. 988-96, 2008.

YAMAMOTO, M. et al. **Rev. bras. hematol. hemoter.** 27(4):229-232, 2005.

ZHANG, J.M; AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. **Int Anesthesiol Clin** v. 45, p. 27-37, 2007.

WALSH, D.; MAHMOUD, F.; BARNA, B. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. **Support Care Cancer**, v. 11, p. 60-62, 2003.

WIDTH, M; REINHARD, T. The clinical dietitian's essential pocket guide. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2009.

WINTER, M. C; HANCOCK B. W. Ten years of rituximab in NHL. **Expert Opin Drug Saf** v. 8(2) p. 223–35, 2009.

WIRTITSCH, M. et. al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids enhance arsenic trioxide efficacy in arsenic trioxideresistant leukemic and solid tumor cells. **Oncol Res**, v. 18(2–) p.83–94, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Technical Report, nº. 854. **Physical Status**: The use and interpretation of antropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **BMI classification**. Geneva, Switzerland. WHO, [2008]. Disponível em:

<http://apps.who.int/bmi/index.jsp?intro_3html>. Acessado em 03 de dezembro de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. 201

APÊNDICE A – Termo consubstanciado

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Suplementação oral com óleo de peixe e seus efeitos sobre concentração de citocinas e proporção de populações linfocitárias no sangue periférico de pacientes com neoplasias hematológicas malignas em tratamento quimioterápico

Pesquisador: Everson Araujo Nunes

Área Temática: Área 9. A critério do CEP.

Versão: 2

CAAE: 03194212.2.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 120.066

Data da Relatoria: 08/10/2012

Apresentação do Projeto:

Este é um estudo denominado pelos pesquisadores como de fase 1/2 e que pretende avaliar o uso de suplementação nutricional de óleo de peixe na dieta de pacientes com doenças hematológicas malignas atendidos no Hospital universitário/UFSC sua contribuição para a melhora do processo de adoecimento.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar status inflamatório nutricional através de citocinas plasmáticas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ e TNF- α) e variação nas populações de linfócitos Th1, Th2, Th 17, Treg e T FoxP3+IL-17A+ de indivíduos adultos com neoplasias hematológicas em tratamento quimioterápico antes e após suplementação ou não com óleo de peixe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Para os pesquisadores Não existem riscos conhecidos do protocolo proposto. Estudos anteriores envolvendo integrantes do grupo de pesquisa já efetuaram protocolo similar onde existiam. Contudo, não se pode retirar a hipótese do óleo causar algum tipo de desconforto (ex: náusea), visto que os indivíduos estarão em quimioterapia e terão que ingerir cápsulas.

Os potenciais benefícios estão nas possíveis ações imunomodulatórias dos ácidos graxos existentes no óleo de

peixe. Estas ações podem fazer com que o estado nutricional seja menos afetado pelo tratamento

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-900

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3721-9206

Fax: (48)3721-9696

E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC

quimioterápico, o que pode diretamente melhorar o curso das diversas abordagens contra a doença

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma pesquisa bem estruturada, com descrição detalhada dos procedimentos para coleta de dados em todos os aspectos do projeto. Apresenta uma relevância científica inegável por tentar melhorar a qualidade de vida dos pacientes com doença hematológica maligna do ponto de vista nutricional e de desenvolvimento de competência do organismo para melhora do adoecimento

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram toda a documentação de acordo com o solicitado, incluindo a revisão da linguagem utilizada no TCLE, tornando-a mais apropriadamente para o entendimento de pessoas não vinculadas a área da saúde.

Recomendações:

sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Sim

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

FLORIANOPOLIS, 10 de Outubro de 2012

Assinador por:

Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

Bairro: Trindade

CEP: 88.040-900

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-9206

Fax: (48)3721-9696

E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, numa pesquisa científica resultante de parceria entre a Universidade Federal de Santa Catarina e o Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU). Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Se tiver alguma dúvida procure o Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas (LIDoC) no Departamento de Ciências Fisiológicas (CFS) do Centro de Ciências Biológicas (CCB) no Campus Trindade (Florianópolis-SC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1.Instituição sede da pesquisa: Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas (LIDoC) no Departamento de Ciências Fisiológicas (CFS) do Centro de Ciências Biológicas (CCB) no Campus Trindade (Florianópolis-SC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) telefone fixo (48) 3721-2809 ou 3721-2289.

2.Título do projeto: *Impacto da suplementação oral com óleo de peixe sobre a concentração de citocinas e proporção de populações linfocitárias no sangue periférico de pacientes com neoplasias hematológicas malignas em tratamento quimioterápico.*

3.Pesquisador responsável: Prof. Dr. Everson Araújo Nunes

4.Garantia de informação e desistência: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

5.Descrição do estudo: A pesquisa acontecerá no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago localizado no Campus Universitário, bairro Trindade no município de Florianópolis, estado de Santa Catarina. Serão convidados a participar do estudo indivíduos com

diagnóstico de neoplasias hematológicas malignas, que tenham indicação de iniciar tratamento quimioterápico na referida instituição hospitalar. O objetivo do presente estudo é avaliar o estado nutricional e marcadores sanguíneos em pessoas que ingeriram ou não cápsulas de óleo de peixe durante nove semanas de tratamento. Os indivíduos serão avaliados apenas por profissionais da saúde (médicos, nutricionistas, enfermeiros, etc.) devidamente treinados e vinculados às instituições parceiras. Haverá contatos telefônicos com os pacientes uma vez por semana, a fim de acompanhar as variáveis do período. Para avaliar o estado nutricional serão feitas mensurações como: peso, altura, circunferência do braço, dobras cutâneas e questionários sobre sua alimentação e resposta ao tratamento. Estas avaliações comentadas serão realizadas em 3 momentos: imediatamente antes de iniciar a quimioterapia, na quarta ou quinta semana após a primeira sessão de quimioterapia e nove semanas após a primeira sessão de quimioterapia. No primeiro e no terceiro momento será necessário que você forneça 20mL de sangue (totalizando 40mL na soma dos dois momentos) que serão coletados pela própria equipe do HU. Estas amostras de sangue deverão ser coletadas em tubos de tampa verde e serão usadas para dosagem de substâncias e células que servirão de indicadores para os possíveis efeitos do óleo de peixe. Do sangue serão avaliados a quantidade de células chamadas linfócitos (Th1, Th2, Th17, Treg) e as quantidades de substâncias usadas para se comunicar chamadas citocinas (como: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN-gama e TNF). Também serão avaliadas as quantidades de lipídeos existentes em suas células. Amostras de seu sangue e células ficarão armazenadas em freezer na UFSC por período máximo de 12 meses para realização das dosagens. Posteriormente a este período, qualquer amostra ou derivado será descartado de maneira apropriada em lixo biológico hospitalar. Os participantes serão distribuídos em dois grupos (suplementado e não suplementado), sendo que os pacientes do grupo suplementado serão orientados a ingerir suplemento nutricional de óleo de peixe ao longo de nove semanas na quantidade diária de 2 g. A distribuição dos voluntários para um dos dois grupos será realizada por sorteio e você não pode escolher qual dos grupos quer compor. Ainda existe dúvida se é necessário ou não recomendar óleo de peixe durante o tratamento quimioterápico, assim o resultado da pesquisa pode trazer informação importante para pessoas submetidas a quimioterapia

6.Coleta de amostra, riscos e desconfortos: Sua principal colaboração para o estudo será possibilitando a realização de medidas, respondendo perguntas, além de fornecer 40 mL (quarenta mililitros) de sangue

venoso. O correspondente a quatro tubos próprios para coleta a vácuo de 10mL. O sangue será coletado de veias do seu braço (esquerdo ou direito) com o auxílio de tubos e agulhas próprios para isso por profissional treinado e habilitado. É importante colocar que durante a coleta de sangue pode existir certo desconforto decorrente da penetração da agulha e/ou punção do sangue venoso. Adicionalmente, em casos raros, o local perfurado pela agulha pode apresentar formação de hematoma e sensação de dor quando pressionado nas horas e/ou dias após a coleta. *Importante: Se você for alérgico a peixe e derivados de peixe, NÃO aceite participar do estudo.* Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

7.Benefícios: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações e elementos importantes à literatura científica e a prática clínica, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos (mantendo sua identidade sobre sigilo). Os resultados podem trazer benefícios a todos os seres humanos envolvidos em quimioterapia no futuro.

8.Custos: O estudo não prevê custos aos sujeitos, pois os procedimentos serão realizados na própria instituição onde realizam tratamento da enfermidade e as cápsulas (para quem fizer uso) de óleo de peixe serão fornecidas gratuitamente pelos pesquisadores.

9.Esclarecimentos e dúvidas: A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, desde os objetivos, metodologias aplicadas, resultados ou envolvendo sua própria participação podem ser sanadas pelos seguintes meios: telefone celular (48) 9652-0784, e-mail: thayzchagas@gmail.com, com Thayz R. Chagas; telefone fixo (48) 3721-2809 ou 3721-2289; telefone celular (48) 9177-7278, e-mail: everson.nunes@ufsc.br com Prof. Dr. Everson A. Nunes.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa serão enviados para você, se requisitado, e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você **não** será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada

no Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas (CFS/CCB-UFSC) e outra cópia será fornecida a você.

Prof. Dr. Everson Araújo Nunes
(Pesquisador responsável)

Mestranda Thayz Rrodrigues Chagas

CONSENTIMENTO DO SUJEITO DE PESQUISA

Eu,, RG nº, abaixo assinado, concordo de maneira livre e esclarecida em participar, na condição de sujeito de pesquisa, do estudo intitulado “*Impacto da suplementação oral com óleo de peixe sobre a concentração de citocinas e proporção de populações linfocitárias no sangue periférico de pacientes com neoplasias hematológicas malignas em tratamento quimioterápico.*”. Fui devidamente informado (a) pelo pesquisador responsável, Prof. Dr. Everson Araújo Nunes, sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como sobre os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência e/ou tratamento.

Florianópolis, Santa Catarina, de de 20.... .

Nome completo e legível

Assinatura

PARTICIPAÇÃO DE MENORES**ASSINATURA DOS RESPONSÁVEIS LEGAIS**

Eu,

_____, portador do RG nº _____, tendo como telefone para contato o nº _____, responsável legal pelo menor

_____ portador do RG nº _____, declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

(responsável legal pelo sujeito da pesquisa)

Prof Dr. Everson Araújo Nunes

(pesquisador principal)

Florianópolis, ____/____/_____.

APÊNDICE C – Orientações e Registro do Consumo das Cápsulas de Óleo de Peixe

Orientações e Registro do Consumo das Cápsulas de Óleo de Peixe

As cápsulas de óleo de peixe deverão ser ingeridas no total de 2 unidades ao dia, imediatamente antes da (s) principal (ais) refeição (ões). Ou seja, pode-se optar entre:

- () Consumir 2 cápsulas antes do almoço
- () Consumir 1 cápsulas antes do almoço + 1 cápsulas antes do jantar
- () Consumir 1 cápsula antes do café-da-manhã + 1 cápsulas antes do almoço

Lembre-se: efetuar o registro da ingestão das cápsulas diariamente e registrar qualquer reação que venha a apresentar.

Data do início da suplementação: / / .					
CÁPSULAS					REAÇÃO/ OBSERVAÇÃO
Dia 1					
Dia 2					
Dia 3					
Dia 4					
Dia 5					
Dia 6					
Dia 7					
Dia 8					
Dia 9					
Dia 10					
Dia 11					
Dia 12					
Dia 13					
Dia 14					

CÁPSULAS					REAÇÃO/ OBSERVAÇÃO
Dia 15					
Dia 16					
Dia 17					
Dia 18					
Dia 19					
Dia 20					
Dia 21					
Dia 22					
Dia 23					
Dia 24					
Dia 25					
Dia 26					
Dia 27					
Dia 28					
Dia 29					
Dia 30					
Dia 31					
Dia 32					
Dia 33					
Dia 34					
Dia 35					
Dia 36					
Dia 37					
Dia 38					
Dia 39					
Dia 40					

CÁPSULAS					REAÇÃO/ OBSERVAÇÃO
Dia 41					
Dia 42					
Dia 43					
Dia 44					
Dia 45					
Dia 46					
Dia 47					
Dia 48					
Dia 49					
Dia 50					
Dia 51					
Dia 52					
Dia 53					
Dia 54					
Dia 55					
Dia 56					
Dia 57					
Dia 58					
Dia 59					
Dia 60					
Dia 61					
Dia 62					
Dia 63					

APÊNDICE D – Formulário para Coleta de Dados**I – IDENTIFICAÇÃO**

Nº prontuário HU: _____ Nº identificação na pesquisa:

Suplementação: Sim ____ Não ____

Nome:		
Sexo:	Data de nascimento:	Cor da pele:
Telefones:		
E-mail:		
Procedência/Endereço		

Diagnóstico/Localização:

Estadiamento:

Comorbidades/ Doenças prévias:

Protocolo QT:

Outros fármacos/suplementos utilizados:

Tabagista: ()Sim ()Não Nº
cigarros/dia: _____

Consumo de bebida alcoólica (quantidade/ frequência):

Prática de atividade física (tempo/ frequência):

Tem hábito de comer peixe: _____

Quantas vezes na semana: _____

II – AVALIAÇÃO SUBJETIVA (T0)

() Disfagia/Odinofagia	() Perda apetite/anorexia	() Edema
() Boca seca	() Aumento apetite	() Distensão abdominal
() Dific. Mastigação	() Náuseas	() Dor abdominal
() Mucosite	() Vômito	() Diarréia
() Pirose (queimação)	() Alteração paladar	() Constipação

Capacidade funcional física (+ de duas semanas):

() Normal	() Abaixo do normal	() Acamado
------------	----------------------	-------------

III – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA (T0):

Altura:	P. Atual:	IMC:
Classificação IMC:		
P. Usual:	%PP:	Tempo PP:
Classificação Perda de Peso:		
CB:	CB%:	Classificação CB%:
DCT:	DCT%:	Classificação DCT%:
CMB:	CMB%:	Classificação CMB:

IV – AVALIAÇÃO SUBJETIVA (T1):

<input type="checkbox"/> Disfagia/Odinofagia	<input type="checkbox"/> Perda apetite/anorexia	<input type="checkbox"/> Edema
<input type="checkbox"/> Boca seca	<input type="checkbox"/> Aumento apetite	<input type="checkbox"/> Distensão abdominal
<input type="checkbox"/> Dific. Mastigação	<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Dor abdominal
<input type="checkbox"/> Mucosite	<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Diarréia
<input type="checkbox"/> Pirose (queimação)	<input type="checkbox"/> Alteração paladar	<input type="checkbox"/> Constipação

Capacidade funcional física (+ de duas semanas):

<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abaixo do normal	<input type="checkbox"/> Acamado
---------------------------------	---	----------------------------------

V – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA (T1):

Altura:	P. Atual:	IMC:
Classificação IMC:		
P. Usual:	%PP:	Tempo PP:
Classificação Perda de Peso:		
CB:	CB%:	Classificação CB%:
DCT:	DCT%:	Classificação DCT%:
CMB:	CMB%:	Classificação CMB: